

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

CÁNCER DE MAMA: EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL MANEJO DE LA AXILA Y EL ROL
ACTUAL DE LA CIRUGÍA

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de la Especialidad en
Cirugía General para optar por el grado y título de Especialista en Cirugía General

MARÍA LAURA MEZA SALAS

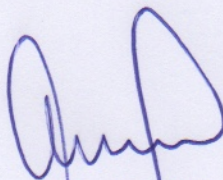
2020

AGRADECIMIENTO

Agradezco a cada uno de los profesores que tuve durante estos años de formación. Además de las enseñanzas académicas y la formación profesional, me ayudaron a formar el carácter y paciencia requerida para desarrollarme como cirujana. Este Trabajo Final de Graduación va dedicado, sobre todo, a mis mentores del Hospital México, quienes a través de este tiempo se convirtieron en modelos a seguir y a quienes atesoraré por siempre. Gracias infinitas por sus enseñanzas dentro y fuera del quirófano.

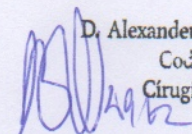
A mis papás, mis hermanos, suegros y cuñadas, gracias por siempre estar pendientes de mí, por impulsarme y apoyarme a alcanzar mis metas. Un agradecimiento especial a mi esposo, José Andrés por siempre darme esa palabra de aliento y ese apoyo incondicional que necesité en todo momento.

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Cirugía General del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Cirugía General.



Especialista en Cirugía General, Dr. Alexander Sánchez Cabo

Director (a) coordinador (a) /Representante Programa de Posgrado en Cirugía General



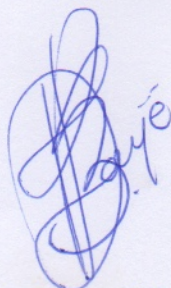
D. Alexander Blanco Valverde

Código: 4962

Cirugía General

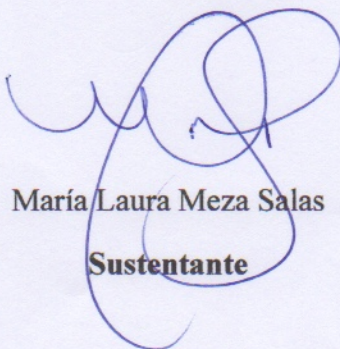
Especialista en Cirugía General, Dr. Alexander Blanco Valverde

Tutor



Especialista en Cirugía General, María Dayë Rodríguez Bolaños

Lectora



María Laura Meza Salas

Sustentante

CARTA DE APROBACIÓN DEL FILÓLOGO

Cartago, 23 de julio de 2020

Los suscritos, Elena Redondo Camacho, mayor, casada, filóloga, cédula de identidad número 3 0447 0799 y Daniel González Monge, mayor, casado, filólogo, cédula de identidad número 1 1345 0416, vecinos de Quebradilla de Cartago, en calidad de filólogos revisamos y corregimos el trabajo final de graduación que se titula: *Cáncer de mama: evolución histórica del manejo de la axila y el rol actual de la cirugía*, sustentado por María Laura Meza Salas.

Hacemos constar que se corrigieron aspectos de forma, redacción, estilo y otros vicios del lenguaje que se pudieron trasladar al texto. La originalidad y la validez del contenido son responsabilidad exclusiva del autor y de sus asesores.

Esperamos que nuestra participación satisfaga los requerimientos de la Universidad de Costa Rica.

X Elena Redondo Camacho

Elena Redondo Camacho
Filóloga - Carné Acfil n.º 0247
Firmado por: ANA ELENA REDONDO CAMACHO (FIRMA)

X Daniel González Monge

Daniel González Monge
Filólogo - Carné Acfil n.º 0245
Firmado por: DANIEL ALBERTO GONZALEZ MONGE (FIRMA)

ÍNDICE DE CONTENIDO

Capítulo I. Introducción	1
Capítulo II. Anatomía de la mama	3
Capítulo III. Cáncer de mama	6
3.1. Factores de riesgo	6
3.2. Cáncer de mama en Costa Rica	9
3.3. Tamizaje y diagnóstico del cáncer de mama	9
3.4. Estadíaaje.....	14
3.5. Patología Histológica.....	18
3.5.1. Carcinoma Ductal Infiltrante	19
3.5.2. Carcinoma Lobulillar Infiltrante	20
3.5.3. Otros tipos de cáncer de mama	20
3.6. Biología e inmunohistoquímica tumoral	21
3.7. Tratamiento.....	21
3.7.1. Generalidades.....	21
3.7.2. Tratamiento quirúrgico	23

3.7.3. Neoadyuvancia y adyuvancia	26
3.7.4. Radioterapia	27
Capítulo IV. Evolución del manejo de la axila en cáncer de mama y el rol de la cirugía.....	29
4.1. El comienzo del manejo: la disección axilar	29
4.2. Morbilidad por disección axilar.....	31
4.3. Biopsia de ganglio centinela.....	32
4.4. NSABP B-04	33
4.5. NSABP B-32	35
4.6. ACOSOG Z0011, IBCSG 23-01, AMAROS	38
4.7. Ganglios clínicamente negativos previo a quimioterapia neoadyuvante.....	41
4.8. Ganglios clínicamente positivos previo a quimioterapia neoadyuvante	42
4.9. Futuro del manejo ganglionar axilar en cáncer de mama	44
Capítulo V. Conclusión	45
Bibliografía.....	48

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1 Breast Imaging Reporting And Data System (BIRADS)	11
Cuadro 2 Definiciones clínicas y patológicas de tumor primario (T)	14
Cuadro 3 Definiciones clínicas de ganglios linfáticos regionales (cN)	15
Cuadro 4 Definiciones patológicas de ganglios linfáticos regionales (pN)	15
Cuadro 5 Definiciones de metástasis a distancia (M)	16
Cuadro 6 Grupos de estadio según clasificación de TNM	17
Cuadro 7 Clasificación de patología mamaria benigna.....	18
Cuadro 8 Contraindicaciones absolutas y relativas de la cirugía conservadora de mama	25

RESUMEN

El cáncer de mama representa una de las principales neoplasias diagnosticadas en el ámbito mundial, es también la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en el mundo. La importancia de conocer y entender esta patología, así como su diagnóstico y tratamiento, radica en ofrecer tratamientos efectivos y tempranos, así como mejorar la calidad de vida de estas pacientes.

El manejo inicial fue propuesto por el Dr. Halsted. En esta época el cáncer de mama requería de una cirugía agresiva que incluía la resección de la mama, los músculos adyacentes y los ganglios axilares en su totalidad para lograr el control local de la enfermedad. Por muchas décadas este tratamiento fue el estándar hasta que, gracias al conocimiento de la biología tumoral y tratamiento adyuvante más efectivo, se lograron resultados de supervivencia y recurrencia similares utilizando técnicas quirúrgicas menos agresivas. El manejo quirúrgico del cáncer de mama es un tema que evoluciona constantemente, siempre en busca de técnicas más conservadoras que eviten la morbilidad asociada con resecciones más amplias.

Esta morbilidad, sobre todo, se asocia con el manejo quirúrgico de disección axilar que se presenta en términos generales, como disminución del rango de movimiento, dolor, edema y parestesias. A pesar de grandes avances con respecto al conocimiento de la biología y comportamiento tumoral del cáncer de mama, la evaluación de los ganglios axilares es el factor más importante para determinar el pronóstico y estadiaje de las pacientes. La biopsia de ganglio centinela logró un cambio radical en la forma en que se estadía la axila de pacientes con ganglios negativos.

Estudios como el ACOSOG Z0011 demostraron cómo con el uso de ganglio centinela en un grupo importante de pacientes podía evitarse la disección axilar, lo que mejora la morbilidad sin afectar la recurrencia y supervivencia global. A partir de esos estudios se ha buscado ofrecer este tipo de

tratamientos más conservadores para pacientes con enfermedad más avanzada. En la actualidad, hay estudios en curso para demostrar la utilidad del ganglio centinela en pacientes con ganglio centinela que se mantiene positivo después de neoadyuvancia. El futuro del manejo axilar busca establecer un tratamiento efectivo con terapias que no requieran manejo quirúrgico del todo con un buen control local y sistémico.

ABSTRACT

Breast cancer represents one of the most frequently diagnosed malignancy worldwide, it is also the leading cause of cancer death in women in the world. Therefore, it is understated the importance of knowing and understanding its physiopathology as well as diagnostic and treatment in order to offer this patients effective and early treatment without compromising their quality of life.

Breast cancer treatment began with the surgical technique proposed by Dr Halsted. By this time, breast cancer required an aggressive approach that included not only the breast tissue, but adjacent muscles and radical resection of axillary lymph nodes in order to achieve local control. This surgical technique remained the treatment standard for many decades until thanks to a growing understanding of tumor biology and the emergence of more effective adjuvant therapies, there has been a shift toward a de-escalation of surgical interventions achieving similar rates of overall survival and recurrence. Surgical management of breast cancer is an evolving subject, in search of conservative treatment avoiding greater resections and their associated morbidity.

This said morbidity is almost entirely due to axillary dissection, which is represented by limited range of motion, pain, swelling and paresthesias. Even though there have been major advances in determining tumor biology and behavior, axillary staging remains as one of the main factors in determining tumor stage and prognostic value. Sentinel lymph node biopsy represents a shift in axillary management for breast cancer. Several studies confirm its efficacy in staging the axilla.

Studies such as ACOSOG Z0011 were able to demonstrate that by using the sentinel lymph node technique in early breast cancer, an important group of patients can avoid axillary surgery. This provides improved morbidity rates without affecting recurrence and overall survival. From this and other clinical trials, it has been possible to offer more conservative treatments even for patients

with more advanced disease. Currently, there are several trials on course to demonstrate how sentinel lymph node biopsy might help avoid surgery in patients who are node positive even after neoadjuvance. The future of axillary management in breast cancer is that of no surgical intervention with local and systemic therapies that can achieve the same or even better survival rates and adequate locoregional control.



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, MARIA LAURA MEZA SALAS, con cédula de identidad 1-1389-0381, en mi condición de autor del TFG titulado Cáncer de mama: Evolución histórica del manejo de la axila y el rol actual de la cirugía.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI ☒ NO * ☐

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

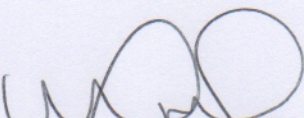
Nombre Completo: MARIA LAURA MEZA SALAS

Número de Carné: 369436 Número de cédula: 1-1389-0381

Correo Electrónico: lalameza@hotmail.com

Fecha: 4/08/2020 Número de teléfono: 8833-8390

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dr. Alexander Blanco Valverde


FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare conformidad a la veracidad de lo que manifiesta, para lo cual compromete, en caso de incumplimiento, a las sanciones previstas en el artículo 310 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Capítulo I. Introducción

El cáncer de mama es la segunda neoplasia más frecuente diagnosticada en el ámbito mundial y corresponde a la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en el mundo. En los últimos 30 años se ha presentado una disminución en el diagnóstico de enfermedad ganglionar regional asociado al uso de la mamografía como tamizaje a inicios de los años 80. Relacionado con esto, la supervivencia en pacientes con enfermedad regional ha aumentado, asociado con la mejoría en terapias adyuvantes sistémicas (1).

Desde los 1800, el Dr. Halsted propuso un manejo local agresivo contra la enfermedad. El cáncer de mama era visto como una enfermedad localmente agresiva, por la que la resección de la mama, así como las estructuras adyacentes, era la mejor opción para quienes la padecían. Este tratamiento fue efectivo para la época, sin embargo, se acompañó de morbilidad para las pacientes a las que se les realizaba, asociado con disfunción de la extremidad, dolor crónico y daños psicológicos por la extensión de la cirugía.

El concepto de conservación de la mama cambió el manejo de la enfermedad. Con los avances en terapias sistémicas y locales se logró la conservación de la mama en un porcentaje importante de pacientes con tasas de supervivencia y recurrencia tan aceptables como aquellas encontradas en cirugías más radicales. Esto se logró gracias a la determinación de los subtipos moleculares y un abordaje más individualizado según el tumor presentado. Lo anterior permite un control sistémico adecuado de la enfermedad, un enfoque quirúrgico conservador y mayor énfasis en la satisfacción y calidad de vida de las mujeres con cáncer de mama (2).

Además, el estadiaje y tratamiento de la axila ha visto cambios drásticos en las últimas décadas. El concepto de conservación ha incluido a los ganglios axilares y su abordaje quirúrgico

también se ha transformado. El tratamiento clásico con disección axilar ha sido por años el estándar de tratamiento de la axila y se mantiene como una herramienta útil en un grupo de pacientes. Sin embargo, la disección axilar se ha ido sustituyendo por un procedimiento menos mórbido y de fácil reproducción: la biopsia de ganglio centinela.

El estado ganglionar axilar es el factor con mayor importancia para predecir recurrencia y supervivencia en pacientes con cáncer de mama. El estadio clínico y patológico de la axila es un paso importante que se debe determinar en el estadiaje (3). A mitad de los años 90 los primeros estudios del ganglio centinela en cáncer de mama demostraron que esta técnica puede estadiar la axila y evitar la disección axilar en pacientes con ganglios negativos. La biopsia de ganglio centinela revolucionó la cirugía del cáncer de mama y su información ha transformado el abordaje de las pacientes incluso con ganglios positivos, sin afectar la supervivencia y recurrencia, pero mejorando su calidad de vida. El futuro del manejo axilar del cáncer de mama busca evitar del todo la cirugía como paso de estadiaje y que el tratamiento pueda brindarse por medidas menos agresivas por medio de tratamientos sistémicos y locales.

Capítulo II. Anatomía de la mama

Las glándulas mamarias son estructuras secretoras complejas formadas por diferentes tipos celulares. Se forman a partir de dos bandas ventrales de ectodermo engrosado durante la quinta a sexta semana de desarrollo fetal. En el embrión se extienden desde la base del miembro anterior (futura axila) hasta la región del miembro caudal (área inguinal). Estos rebordes mamarios no son prominentes y desaparecen al poco tiempo, la única zona en la que persiste es sobre la región pectoral (4,5).

Cada mama se desarrolla a partir de una yema primaria que se forma cuando el ectodermo se invagina en el mesénquima. Aproximadamente, al quinto mes de gestación, a partir de la yema primaria inicia el desarrollo de 15 a 20 yemas secundarias, las cuales, después corresponderán a los conductos lactíferos. Durante el desarrollo del feto se formarán lúmenes dentro de estos conductos, al nacimiento entre 6 a 8 de ellos se encuentran patentes y drenan hacia el pezón. Sin embargo, hay 25 conductos más pequeños, paralelos que parecen ser los precursores de las unidades productoras de leche de la mama. El desarrollo del plexo linfático subareolar se desarrolla del tejido ectodérmico de una forma similar. El pezón, por su lado, se forma a partir de una proliferación de mesénquima debajo de la areola (4,5).

Las mamas permanecen sin desarrollarse en las mujeres hasta la pubertad, cuando crecen como respuesta al estrógeno y la progesterona ovárica hasta desarrollar el sistema lobuloalveolar y completan su desarrollo hasta el embarazo (5). Las mamas en el adulto se encuentran en el tórax anterior, cada una está limitada por la segunda costilla en el margen superior, la sexta costilla en margen inferior, el borde esternal como margen medial y la línea axilar media en el ámbito lateral. En la cara posterior el tejido mamario descansa sobre la fascia y el músculo pectoral mayor, el

músculo serrato anterior, músculos oblicuos abdominales externos y la parte superior de la vaina de los rectos. Además, el tejido mamario se extiende hacia la zona axilar.

La mama se compone de piel, tejido celular subcutáneo y el parénquima mamario. La piel es delgada y contiene folículos pilosos, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas exocrinas. El tejido celular subcutáneo se compone de grasa y los vasos sanguíneos que irrigan la piel, además de tejido linfático y nervioso. El parénquima mamario se compone de 15 a 20 lóbulos divididos por tejido conectivo. Entre los lóbulos hay tejido adiposo que rellena el espacio, cada lóbulo, a la vez, contiene 20-40 lobulillos y estos se componen de 10-100 alveolos. Cada lóbulo termina en un conducto lactífero (de 2 mm a 4 mm de diámetro) que se dilata hacia el final en un seno lactífero que se abre hacia el pezón. Los ligamentos suspensorios de Cooper son bandas fibrosas de tejido conectivo que se extienden de la fascia profunda hasta la dermis y brindan apoyo estructural y movilidad a la mama (4,5).

La perfusión de la mama consiste principalmente de las ramas perforantes de la arteria mamaria interna, ramas laterales de la arteria intercostal posterior y ramas de la arteria axilar: arteria torácica superior, arteria torácica lateral y ramas pectorales de la arteria toracoacromial. El drenaje venoso sigue el trayecto de las arterias principales, llegando a la vena axilar. El drenaje linfático de la mama es unidireccional y se divide en tres grandes grupos que se conectan entre ellos. El primer grupo de vasos linfáticos proviene del tejido glandular en los espacios interlobares a lo largo de los ductos lactíferos. El segundo grupo es el plexo subareolar que drena la piel, el complejo areola pezón y la porción central de la glándula. El tercer plexo está en la superficie profunda de la mama y comunica con los vasos de la fascia profunda.

El 75 % del drenaje linfático de la mama se dirige hacia los ganglios linfáticos axilares mientras que el restante drena hacia los ganglios paraesternales. Es importante rescatar que el

drenaje hacia la axila o hacia los ganglios paraesternales es independiente del cuadrante de la mama de donde se origina la linfa. Otros sitios menos frecuentes de drenaje del flujo linfático son a través de las ramas cutáneas laterales de las arterias intercostales, dentro de la vaina de los rectos o plexo subperitoneal a través de las ramas de los vasos musculofrénicos o directamente hacia ganglios subclaviculares o apicales (4,5).

La axila es una estructura piramidal que está delimitada por una pared anterior constituida por los músculos pectorales, la pared posterior conformada por el músculo dorsal ancho, el redondo mayor y subescapular. La pared medial es formada por el músculo serrato anterior y músculos intercostales y la pared lateral por el sitio de inserción de los músculos de la pared anterior y posterior en el surco bicipital del húmero. A nivel axilar los ganglios se dividen anatómicamente en tres niveles según su ubicación con respecto al músculo pectoral menor.

El nivel I está compuesto por los ganglios laterales e inferiores al pectoral menor e incluyen los ganglios mamarios externos, de la vena axilar y escapulares. En el nivel 2, posterior al músculo pectoral menor, se encuentran los ganglios centrales y subclaviculares. El tercer nivel se encuentra medial al pectoral menor y comprende los ganglios subclaviculares. Los otros grupos ganglionares que pueden estar involucrados, pero con mucha menor frecuencia, son los ganglios interpectores o de Rotter, los supraclaviculares y los mamarios internos en el borde esternal, sobre todo, en los primeros 3 espacios intercostales (4).

Capítulo III. Cáncer de mama

En el ámbito mundial, el cáncer es una de las principales causas de mortalidad y, en específico, el cáncer de mama se ubica como la neoplasia más frecuente en mujeres y una de sus principales causas de muerte. La enfermedad está presente en todo el mundo, sin embargo, su incidencia, mortalidad y supervivencia varía entre las diferentes regiones (6). En Estados Unidos es la segunda causa de muerte en las mujeres después del cáncer de pulmón (7). Entre las muertes por cáncer de mama, la mayoría son en mujeres mayores de 50 años (6). Es conocido que la incidencia y mortalidad es mayor en países desarrollados y que varía entre las distintas razas. Las mujeres de raza negra tienen mayor incidencia de cáncer de mama, con casi el doble que en pacientes asiáticas. Asimismo, una mujer de raza negra tiene mayor probabilidad de morir por esta enfermedad a cualquier edad que una mujer de raza blanca no hispanica (8).

A pesar de una mayor prevalencia en países desarrollados, la mortalidad por cáncer de mama es mayor en sitios de menor desarrollo. Se estima que, para el año 2020, en Estados Unidos se diagnosticarán 276,480 nuevos casos, mientras que 42,690 muertes se deberán a este tipo de cáncer. La incidencia desde el 2017 ha ido en aumento, aproximadamente 0.3 % por año, no obstante, la tendencia de la mortalidad ha disminuido un 40 % desde 1989 (9). Es probable que esta tendencia a la disminución se deba a los programas de detección temprana, mejor educación a la población y evolución favorable en los tratamientos actuales.

3.1. Factores de riesgo

En el cáncer de mama existen múltiples factores de riesgo que aumentan la probabilidad de padecerlo. El factor más importante para el desarrollo de este cáncer es el género, pues la relación mujeres: hombres es de 100:1 (1). Además del género femenino, otro factor relevante es la edad,

conforme avanza la edad, la incidencia aumenta (10). Este aumento es evidente a partir de la cuarta década y continúa aumentando en la posmenopausia durante la quinta y sexta década, sin embargo, a una velocidad menor, finalmente, se nivela durante la sexta y séptima década. Un aproximado de $\frac{2}{3}$ de las pacientes con cáncer de mama invasivo son mayores de 55 años al diagnóstico (1).

La historia familiar de cáncer de mama supone un riesgo para las pacientes de desarrollarlo también. Este riesgo dependerá del número de familiares de primera línea afectados, la edad al diagnóstico y si presentaron enfermedad uni o bilateral. La edad al diagnóstico del familiar es importante, ya que un familiar diagnosticado antes de los 50 años significa un mayor riesgo. Se ha demostrado que las pacientes con uno o más familiares de primer grado con cáncer de mama tienen un riesgo de entre 1.75 y 2.5 (según número de familiares afectados) mayor que un paciente sin antecedentes familiares de la enfermedad (1).

La exposición endógena y exógena a los estrógenos está implicada como factor de riesgo, cuanto mayor tiempo de exposición a los estrógenos, mayor el riesgo de desarrollar cáncer de mama. La menarca temprana y, sobre todo, la regulación temprana de los ciclos ováricos está asociada con aumento de riesgo de hasta 4 veces al de una persona con menarca después de los 13 años con regulación de los ciclos 5 años después. La edad del primer embarazo y la nuliparidad desempeñan un papel importante en el riesgo, las mujeres con un primer embarazo entre los 30-34 años tienen el mismo riesgo que una mujer nulípara y si el embarazo se presenta después de los 35 años, el riesgo es mayor que para una mujer nulípara.

Por último, mujeres con inicio de la menopausia después de los 55 años tiene mayor riesgo que aquellas en que la menopausia inicia antes de los 44 años. Por otro lado, el uso de estrógenos exógenos como la terapia de reemplazo hormonal y los gestágenos orales ha demostrado aumentar el riesgo de cáncer de mama. Por otra parte, la terapia de reemplazo hormonal tiene un riesgo

relativo de 1.3 después de 5 años de uso, este riesgo disminuye significativamente después de 2 años de suspender el tratamiento. Mientras que, los anticonceptivos orales al suspenderlos por 10 años o más no aumentan el riesgo (1,10).

La genética en cáncer de mama más que en cualquier otra neoplasia ha sido bien estudiada e identificada como factor de riesgo, específicamente en ciertos genes. A pesar de que las mutaciones genéticas aumentan entre 60-80 % el riesgo de padecer cáncer de mama, solo entre 5-10 % de todos los casos están relacionados con mutaciones genéticas (1). Las mutaciones asociadas son autosómicas dominantes e incluyen síndrome Li-Fraumeni, Muir-Torre, enfermedad de Cowden, síndrome Peutz Jeghers y la mutación en Breast Cancer Associated gene 1 and 2 (BRCA1 and BRCA2). Entre el 20-25 % de los casos asociados con mutaciones hereditarias se deben a BRCA1 y BRCA2 (1,10). En el 2007 un metaanálisis realizado por Chen demostró que el riesgo de cáncer de mama en una mujer mayor de 70 años con la mutación BRCA1 o BRCA2 es de un 57 % y 49 % respectivamente (11).

Entre otros factores de riesgo no modificables se encuentran las lesiones proliferativas de la mama, en las cuales el riesgo depende del tipo y la atipia que presentan. En las lesiones sin atipia, por ejemplo, los papilomas tienen un riesgo definido entre 1.5-2 mayor que la población general. Las pacientes con lesiones proliferativas que presentan atipia como la hiperplasia ductal o lobular atípica tienen de 4 a 5 veces mayor riesgo de desarrollar cáncer. Por otro lado, el carcinoma lobular *in situ* presenta 8 a 10 veces mayor riesgo, que es el mismo para ambas mamas aún si la lesión era únicamente unilateral. Las pacientes con antecedente personal de cáncer de mama tienen mayor riesgo de desarrollar otro primario en la mama contralateral (1).

Entre los factores de riesgo modificables se han identificado algunos relacionados con el estilo de vida. Entre estos se incluye el consumo de alcohol, el cual puede elevar las hormonas

relacionadas con el estrógeno y desencadenar las rutas de los receptores de estrógeno. Por otro lado, las dietas altas en grasas, sobre todo, las grasas saturadas se asocian con mayor riesgo de mortalidad, así como peor pronóstico en pacientes con cáncer de mama (10).

3.2. Cáncer de mama en Costa Rica

En Costa Rica, el cáncer de mama desempeña un papel importante en el sistema de salud. Los últimos datos reportados por el Ministerio de Salud son de 2014, cuando se contabilizaron 1320 casos. Los datos en ese año reflejaron que este cáncer es la principal malignidad diagnosticada en mujeres de todas las edades en el país (12). En 2015 se identificó como causa principal de muerte por cáncer en mujeres al cáncer de mama cerrando el año con 317 casos por esta razón (13). Según lo estimado por Cáncer Tomorrow del World Health Organization para este 2020 se pronostican 1589 casos nuevos, así como 457 muertes debidas a cáncer de mama en Costa Rica (14).

3.3. Tamizaje y diagnóstico del cáncer de mama

El diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama ha cambiado sustancialmente en los últimos 25 años. En el pasado hasta el 75 % de casos se diagnosticaban por hallazgos con el autoexamen de mama. Sin embargo, con el advenimiento de tamizaje a través de la mamografía, el diagnóstico depende de una historia clínica adecuada, estudios radiológicos completos y el examen físico minucioso (1,4).

La historia clínica debe dirigirse en determinar el riesgo específico de la paciente. Debe tomar en cuenta la edad de menarca y menopausia, embarazos previos, lactancia, uso de gestágenos orales o terapia de reemplazo hormonal. Entre los antecedentes personales se debe aclarar si ha habido biopsias de lesiones mamarias y su diagnóstico, sobre todo, lesiones atípicas. El antecedente personal de cáncer de mama y la edad de diagnóstico, así como el antecedente de otros tipos de

cáncer en especial los tratados con radioterapia son de especial importancia. Cualquier antecedente quirúrgico sobre las mamas debe registrarse. Una vez establecido el riesgo de la paciente se debe preguntar acerca de síntomas o signos específicos que se pueden presentar, como sensación de masa, secreción por el pezón o mastalgia, estos últimos dos, por lo general, en relación con procesos benignos (1,4).

El examen físico por personal de la salud inicia con la inspección visual que incluya hallazgos en asimetría, cambios en coloración o grosor de la piel o masas. La palpación debe ser un examen sistemático que incluya todo el parénquima mamario por cuadrantes, así como la zona del complejo areola pezón y mama central, determinando si hay masas o engrosamientos atípicos. Las zonas ganglionares por inspeccionar incluyen la occipital, cervical, periclaviculares y en especial el examen axilar que incluya el tejido mamario de la cola axilar. De identificarse una adenopatía se debe registrar su número, tamaño y movilidad. Si se identifica una masa palpable en la mama se debe identificar su tamaño, localización por cuadrante y eje, forma, consistencia y movilidad. Incluso ante un profesional especializado, el examen físico tiene un alto porcentaje de error para determinar si una lesión es benigna o maligna, por lo que cualquier hallazgo se debe complementar con estudios radiológicos o biopsia (1,4).

Entre los estudios de tamizaje y diagnóstico del cáncer de mama se encuentra la mamografía, el ultrasonido y la resonancia magnética. El estudio radiológico de preferencia se elige según las características de cada paciente, tomando en cuenta la edad, el riesgo de cáncer y las características de la lesión.

La mamografía es un estudio de rayos X que consta de dos proyecciones de cada mama, una cráneo-caudal (CC) y otra oblicua mediolateral (OML). Los hallazgos mamográficos más sugestivos de neoplasia son masas espiculadas con distorsión de la arquitectura,

microcalcificaciones agrupadas en forma linear o ramificada y microcalcificaciones asociadas con una masa. Algunos hallazgos adicionales que pueden ser sospechosos incluyen adenopatías axilares y cambios en el pezón. El American College of Radiology desarrolló el Breast Imaging Reporting And Data System o BIRADS que categoriza el estudio según los hallazgos (Cuadro 1).

Cuadro 1 *Breast Imaging Reporting And Data System (BIRADS)*

BIRADS	Hallazgo Radiológico
0	Valoración incompleta, se necesita de otros estudios para completar valoración
I	Negativo/sin hallazgos
II	Lesión de apariencia benigna
III	Lesión probablemente benigna
IV	Sospecha de malignidad a. Levemente sospechosa. b. Moderadamente sospechosa
V	Altamente sospechosa de cáncer de mama
VI	Lesión diagnosticada como cáncer de mama

Fuente: Mulholland MW. Greenfield's Surgery: Scientific Principles and Practice. [Internet]. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2016.

La mamografía es ampliamente aceptada como método de tamizaje, sin embargo, existe controversia sobre la edad de inicio. Lo principal que debe determinarse antes de elegirla como método de tamizaje es el riesgo relativo de la paciente de padecer cáncer de mama. En caso de que presente un riesgo promedio, el siguiente factor por determinar es la edad. En pacientes menores de 35 años es de poca utilidad debido a que la densidad mamaria no permite una evaluación adecuada del tejido. Por este motivo y por la baja incidencia de este tipo de cáncer en mujeres jóvenes sin riesgos, no se recomienda en mujeres menores de 40 años.

Por otro lado, en mujeres de 40 – 49 años el uso de la mamografía como tamizaje es controversial, ya que su beneficio cuando se compara el número de muertes prevenidas por número de pacientes tamizadas es relativamente bajo. Por esta razón, su uso se recomienda en caso de

riesgo por encima del promedio o lesiones sospechosas al examen físico (15). En el pasado era difícil determinar la utilidad de la mamografía como tamizaje con respecto a la mortalidad de las pacientes. En el 2016 se demostró que para pacientes mayores de 50 años y, sobre todo, para pacientes de 60-69 años, el tamizaje con mamografía disminuye el riesgo relativo de mortalidad por cáncer de mama, así como el riesgo de cáncer avanzado, tomando en cuenta los mamógrafos modernos, así como el tratamiento actual.

Los beneficios anteriores sobrepasan el riesgo del tamizaje en relación con los rayos X en mujeres de riesgo promedio mayores de 50 años. En pacientes mayores de 75 años, no se ha demostrado un beneficio sobre la mortalidad y se recomienda que se realice con base en la expectativa de vida de cada paciente. Es aconsejable que se continúe el tamizaje en pacientes con expectativa de vida de más de 5-10 años (15,16). El principal problema de este tamizaje son los resultados de falsos positivos que pueden producir ansiedad, sobrediagnóstico, biopsias innecesarias y gastos médicos aumentados (4).

El ultrasonido no se ha evaluado como herramienta de tamizaje del cáncer de mama que reduzca la mortalidad. Una vez que se determina una lesión por mamografía o examen físico se indica un ultrasonido de mamas para caracterizar la lesión. En pacientes de cualquier edad se utiliza en los exámenes de evaluación inicial por lesiones indeterminadas en mamografía, sólidas o quísticas, así como evaluación de adenopatías axilares sospechosas (1,15).

La resonancia magnética (RMN) en pacientes de cáncer de mama es un estudio radiológico utilizado como método diagnóstico y de planeamiento quirúrgico, pero no como método de tamizaje. Su uso se recomienda en pacientes de riesgo moderado o alto de desarrollar cáncer de mama. Se utiliza principalmente en mujeres que hayan recibido radioterapia de cabeza/cuello/axila, que tengan el gen BRCA1 o BRCA2, un familiar de primer grado con el gen o que tengan un riesgo

mayor del 20-25 % de cáncer de mama (1). Las guías del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sugieren que se considere el uso de la RMN en los siguientes pacientes:

1. Cuando la extensión clínica de la enfermedad parece ser mayor que aquella observada por mamografía.
2. Cuando hay preocupación por posible infiltración del músculo pectoral.
3. Cuando hay metástasis axilar sin evidencia de un tumor mamario primario en otros estudios.
4. Cuando no se identifican lesiones al examen físico o mamografía en presencia de enfermedad de Paget del pezón.
5. En pacientes de muy alto riesgo de cáncer contralateral, como en mujeres con mutación del gen BRCA 1/2.
6. Para determinar la extensión de la enfermedad antes del tratamiento.

Por otro lado, la resonancia magnética se asocia con una alta tasa de falsos positivos que eventualmente necesitarían de biopsia para su interpretación (4,17). Después de que se identifica una lesión sospechosa, ya sea por estudios de imágenes o examen físico, se debe tomar una muestra de tejido para su valoración histológica. Para este propósito se puede utilizar la biopsia de aguja fina o biopsia por aguja gruesa. La biopsia por aguja fina permite la valoración citológica y diferenciación entre lesiones quísticas y sólidas, sin embargo, no permite establecer si existe un componente invasivo *vs. in situ* en caso de un diagnóstico positivo por cáncer.

Por otro lado, la biopsia por aguja gruesa (BAG) puede hacerse mediante examen físico, guiada por ultrasonido en caso de lesiones no palpables o por estereotaxia en caso de microcalcificaciones. La biopsia por aguja gruesa se prefiere para evaluación en lesiones sospechosas, ya que permite la preservación de la arquitectura histológica y evaluación patológica.

La mamografía, el examen físico y la biopsia todos tienen un riesgo de error cuando se utilizan por separado, no obstante, en conjunto son precisas para definir si una lesión es maligna o no. En caso de resultados contradictorios o equívocos, se debe llevar a cabo una biopsia abierta como examen definitivo (1).

3.4. Estadaje

Una vez que se diagnostica cáncer de mama, se debe determinar según las guías del American Joint Committee on Cancer (AJCC) el tamaño de la lesión o T, la clasificación ganglionar o N y la presencia o no de metástasis o M para así establecer el estadio clínico del tumor (Cuadros 2-6).

Cuadro 2 *Definiciones clínicas y patológicas de tumor primario (T)*

Categoría T	Criterios T
TX	Tumor primario no evaluable.
T0	Sin indicios de tumor primario.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> . El cáncer se limita a los conductos o los lobulillos del tejido mamario y no se ha diseminado al tejido circundante de la mama.
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget en el pezón que no se relaciona con un carcinoma invasivo o un CDIS del parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario que se relacionan con una enfermedad de Paget se clasifican según el tamaño y las características de la enfermedad parenquimatosa, aunque también se debe registrar la presencia de la enfermedad de Paget.
T1	Tumor que mide ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T1mi	Tumor que mide ≤ 1 mm en su mayor dimensión.
T1a	Tumor que mide > 1 mm, pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión (las mediciones de $> 1,0$ – $1,9$ mm se redondean a 2 mm).
T1b	Tumor que mide > 5 mm, pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión.
T1c	Tumor que mide > 10 mm, pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T2	Tumor que mide > 20 mm, pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión.
T3	Tumor que mide > 50 mm en su mayor dimensión.
T4	Tumor de cualquier tamaño con diseminación directa a la pared torácica o a la piel (ulceración o nódulos macroscópicos). La invasión de la dermis sola no se considera T4.
T4a	Tumor con diseminación a la pared torácica. La invasión o adherencia al músculo pectoral sin invasión de otras estructuras de la pared torácica no se considera T4.

Categoría T	Criterios T
T4b	Ulceración, nódulos satélites macroscópicos ipsilaterales o edema (incluso piel de naranja) en la piel que no cumplen los criterios para carcinoma inflamatorio.
T4c	Cáncer que ha crecido hasta afectar la pared torácica y la piel.
T4d	Carcinoma inflamatorio

Fuente: elaboración propia.

Cuadro 3 *Definiciones clínicas de ganglios linfáticos regionales (cN)*

Categoría cN	Criterios cN
cNX*	Ganglios linfáticos regionales no evaluables (por ejemplo, extirpados antes).
cN0	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales (según imágenes o evaluación clínica).
cN1mi**	Micrometástasis (alrededor de 200 células; miden > 0,2 mm, pero < 2,0 mm).
cN1	Metástasis en uno o más ganglios linfáticos axilares móviles ipsilaterales de nivel I o II.
cN2	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales de nivel I o II que están fijos o apelmazados en la evaluación clínica; o metástasis en ganglios mamarios internos ipsilaterales sin metástasis en ganglios linfáticos axilares.
cN2a	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios axilares ipsilaterales de nivel I o II que están adheridos entre sí (apelmazados) o adheridos a otras estructuras.
cN2b	Metástasis en un solo ganglio mamario interno ipsilateral sin metástasis en ganglios linfáticos axilares.
cN3	Metástasis en uno o más ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales (nivel III axilar) con o sin compromiso ganglionar axilar de nivel I o II; o metástasis en uno o más ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales con metástasis en ganglios linfáticos axilares de nivel I o II; o metástasis en uno o más ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin compromiso ganglionar axilar o mamario interno.
cN3a	Metástasis en uno o más ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales.
cN3b	Metástasis en uno o más ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales y en uno o más ganglios axilares ipsilaterales.
cN3c	Metástasis en uno o más ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.

*La categoría cNX se usa con moderación para casos con antecedentes de extirpación quirúrgica de ganglios linfáticos regionales o cuando no se registró el examen físico axilar.

**cN1mi se usa muy poco, pero puede ser apropiado cuando se hace una biopsia de ganglio centinela antes de la resección tumoral que es más probable en los casos que se tratan con terapia neoadyuvante.

Fuente: elaboración propia.

Cuadro 4 *Definiciones patológicas de ganglios linfáticos regionales (pN)*

Categoría pN	Criterios pN
pNX	Ganglios linfáticos regionales no evaluables (por ejemplo, no se extirparon para estudio patológico o se extirparon antes).
pN0	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales o solo se identificaron ITC.

Categoría pN	Criterios pN
–pN0(i+)	Solo se identificaron ITC (grupos de células malignas que miden $\leq 0,2$ mm) en uno o más ganglios linfáticos regionales.
–pN0(mol+)	Resultados positivos en la prueba molecular de RCP-RT; no se encontraron ITC.
pN1	Micrometástasis o metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares, acompañadas o no de micro o macrometástasis en ganglios linfáticos mamarios internos detectadas mediante biopsia de ganglio linfático, pero que no se encontraron en la evaluación clínica.
–pN1mi	Micrometástasis (alrededor de 200 células; miden $>0,2$ mm, pero $\leq 2,0$ mm).
–pN1a	Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares, por lo menos una metástasis mide $>2,0$ mm.
–pN1b	Metástasis en uno o más ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales; se excluye ITC.
–pN1c	Combinación de pN1a y pN1b.
pN2	Metástasis en 4–9 ganglios linfáticos axilares o metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales detectadas mediante imágenes, sin metástasis en ganglios linfáticos axilares.
–pN2a	Metástasis en 4–9 ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral mide $>2,0$ mm).
–pN2b	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos detectadas en la evaluación clínica con confirmación microscópica o sin esta. Sin compromiso patológico de ganglios linfáticos axilares.
pN3	Metástasis en ≥ 10 ganglios linfáticos axilares; o metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares (nivel III axilar); o metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales detectadas mediante imágenes y metástasis en 1 o más ganglios linfáticos axilares de nivel I o II; o metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y micro o macrometástasis en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales detectadas en la biopsia de ganglio linfático centinela, pero que no se encontraron en la evaluación clínica; o metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.
–pN3a	Metástasis en ≥ 10 ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral mide $>2,0$ mm) o metástasis en ganglios infraclaviculares (nivel III axilar).
–pN3b	pN1 o pN2a acompañados de cN2b (compromiso de ganglios mamarios internos detectado en imágenes); o pN2a ante la presencia de pN1b.
–pN3c	Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares.

ITC = células tumorales aisladas; RCP-RT = reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa.

Fuente: elaboración propia.

Cuadro 5 *Definiciones de metástasis a distancia (M)*

Categoría M	Criterios M
M0	Sin indicios clínicos ni radiológicos de metástasis a distancia.
cM0(i+)	Sin indicios clínicos ni radiológicos de metástasis a distancia, pero en la evaluación microscópica o molecular se detectan células tumorales o depósitos de células que miden $\leq 0,2$ mm en la sangre, la médula ósea o en otros tejidos ganglionares no regionales en pacientes que no tienen signos ni síntomas de metástasis.

Categoría M	Criterios M
cM1	Metástasis a distancia detectadas en la evaluación clínica o radiológica
pM1	Cualquier metástasis en órganos distantes comprobada mediante pruebas histológicas; o cualquier metástasis en ganglios no regionales que mide >0,2 mm.

Fuente: PDQ sobre el tratamiento para adultos. PDQ Tratamiento del cáncer de seno mama en adultas. Bethesda, MD: National Cancer Institute.

Cuadro 6 Grupos de estadio según clasificación de TNM

Estadio	TNM
0	Tis, N0, M0
IA	T1, N0, M0
IB	T0, N1mi, M0
	T1, N1mi, M0
IIA	T0, N1, M0
	T1, N1, M0
	T2, N0, M0
IIB	T2, N1, M0
	T3, N0, M0
IIIA	T0, N2, M0
	T1, N2, M0
	T2, N2, M0
	T3, N1, M0
	T3, N2, M0
IIIB	T4, N0, M0
	T4, N1, M0
	T4, N2, M0
IIIC	Cualquier T (Tis, T1, T0, T2, T3, T4; N3, M0)
IV	Cualquier T (Tis, T1, T0, T2, T3, T4; cualquier N = N0, N1mi, N1, N2, N3, M1)

Fuente: PDQ sobre el tratamiento para adultos. PDQ Tratamiento del cáncer de seno mama en adultas. Bethesda, MD: National Cancer Institute.

El cáncer de mama en estadio temprano incluye T1, T2, N0, N1, N1mi. Aproximadamente, el 75 % de las pacientes diagnosticadas con este tipo de cáncer se presentan con tumores menores de 5 cm sin evidencia de ganglios sospechosos. El cáncer localmente avanzado incluye TxN2, T3Nx, T4Nx y es una amplia variedad de tumores con distintos comportamientos biológicos. Incluye tumores grandes o aquellos con compromiso ganglionar regional extenso sin evidencia de

enfermedad metastásica a distancia. Aproximadamente, entre un 25 a 30 % de las pacientes con tumores en estadio III son inoperables en el momento del diagnóstico y hasta 75 % tendrán adenopatías palpables. De estas entre 66 a 90 % suelen confirmarse por patología (1).

3.5. Patología Histológica

Las lesiones de la mama se pueden clasificar en benignas y malignas. A la vez, las lesiones benignas se dividen en tres grandes grupos: a) lesiones no proliferativas b) lesiones proliferativas sin atipia y c) lesiones proliferativas con atipia (Cuadro 7) (4).

Cuadro 7 Clasificación de patología mamaria benigna

No proliferativas

Quistes

Ectasia Ductal

Fibroadenoma simple

Mastitis

Fibrosis

Metaplasia

Hiperplasia leve

Proliferativas

Fibroadenoma complejo

Papiloma

Adenosis esclerosante

Hiperplasia moderada o severa

Proliferativas con Atipia

Hiperplasia Ductal atípica

Hiperplasia Lobar atípica

Carcinoma Lobulillar insitu

Fuente: Mulholland MW. Greenfield's Surgery: Scientific Principles and Practice. [Internet]. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2016.

La clasificación de las lesiones benignas se presenta de acuerdo con su riesgo relativo de desarrollar cáncer. Las lesiones no proliferativas no aumentan el riesgo, mientras que las proliferativas tienen un riesgo relativo entre 1.5-2.0 y las proliferativas con atipia representan un riesgo relativo de 4.5-5.0 sobre la población sin lesiones. Este riesgo no considera las lesiones como

premalignas, sin embargo, aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de mama ipsi o contralateral. El tratamiento de las lesiones benignas depende de la biopsia inicial y el riesgo de cada paciente.

Las lesiones malignas de la mama se clasifican como carcinoma ductal *in situ* y el carcinoma invasivo. El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) se define como una proliferación maligna dentro del sistema ductal de la mama la cual no tiene evidencia de invasión al tejido circundante. Por esta razón, estos carcinomas no confieren riesgo de metástasis; entre sus variantes histológicas existe el comedo, cribiforme, micropapilar, papilar y sólido. La mayoría de las pacientes en que se diagnostica un CDIS se hace por una lesión asintomática evidenciada en estudios de control, sobre todo, mamografías que demuestran microcalcificaciones pleomórficas con patrones lineares y segmentarios (4). Este diagnóstico ha ido en aumento en relación con un mayor número de pacientes tamizadas por medio de mamografía.

Tradicionalmente, se ha considerado al carcinoma *in situ* como un estadio histológico antes de la invasión, por lo que se cree que la mayoría de las lesiones malignas invasoras se desarrollan a partir de un CDIS. Hasta un 20 % de biopsias que al inicio son solo un carcinoma *in situ* se reportan con carcinoma invasivo cuando se lleva a cabo la escisión local (1,4). La mayoría de los carcinomas invasivos son adenocarcinomas, los cuales se desarrollan a partir de los ductos mamarios terminales. Entre los tipos histológicos de carcinomas invasivos se encuentran: carcinoma ductal infiltrante, lobulillar invasivo, mucinoso, tubular, medular y papilar.

3.5.1. Carcinoma Ductal Infiltrante

El carcinoma ductal infiltrante es el tipo histológico más frecuente y corresponde al 75 % de todos los cáncer de mama. Se caracteriza por no contar con rasgos histológicos específicos y, por lo general, producen una reacción de fibrosis en el tejido que infiltran. A la evaluación

patológica macroscópica estas lesiones son duras, blanco grisáceas e invaden el tejido circundante creando su forma irregular y estrellada característica. Microscópicamente, se caracterizan por cuerdas y nidos de células tumorales con formación glandular variable y características citológicas que varían de poco a altamente diferenciadas. Este tipo histológico se considera el de peor pronóstico (1,18).

3.5.2. Carcinoma Lobulillar Infiltrante

Entre los otros tipos histológicos, el segundo más frecuente es el carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) que compone 5-10 % de todos los diagnósticos de cáncer de mama. En los últimos años, su incidencia ha aumentado más rápido que el carcinoma ductal infiltrante y el uso de terapia de reemplazo hormonal se asocia más al riesgo de carcinoma lobulillar que ductal. Microscópicamente, muchas de estas lesiones no son evidentes y el tejido puede tener nada más un pequeño aumento en consistencia. Microscópicamente, se caracterizan por pequeñas células que infiltran el tejido mamario y adiposo, de manera insidiosa, individual y en filas, con frecuencia alrededor de tejido sano, con mínima reacción fibrosa. Entre sus características, el CLI tiene mayor frecuencia de enfermedad bilateral y multicéntrica. Tanto el CDI y el CLI tienden a la metástasis linfática axilar, sin embargo, el CLI, también se conoce por hacer metástasis a sitios inusuales como peritoneo, meninges y tracto gastrointestinal (1,18).

3.5.3. Otros tipos de cáncer de mama

Los otros subtipos de cáncer de mama, como tubular, mucinoso y medular, se presentan en bajos porcentajes y su pronóstico, por lo general, es más favorable (1,4). El carcinoma micropapilar invasivo de mama se diferencia en que es particularmente agresivo y tiende a la metástasis ganglionar incluso cuando son de pequeño tamaño (18).

3.6. Biología e inmunohistoquímica tumoral

Se considera que el cáncer de mama consiste de al menos cuatro subtipos moleculares relevantes: Luminal A, Luminal B, HER2 y triple negativo, no obstante, científicamente se han descrito hasta 10 subtipos moleculares (19). La determinación de los biomarcadores en cáncer de mama tiene implicación en el tipo de tratamiento que se puede ofrecer, por lo que su determinación mediante inmunohistoquímica y análisis de imagen se debe llevar a cabo como parte del estudio patológico. Se determina la presencia de receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP) y receptor de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), así como el índice de Ki-67.

La sobreexpresión o amplificación del HER2 ha demostrado que contribuye con el desarrollo y progresión del cáncer de mama. El índice de Ki-67 refleja el potencial proliferativo del cáncer de mama y se representa en porcentajes, considerando <10 % bajo índice, 10-20 % limítrofe y >20 % alto índice de proliferación.

Los subtipos moleculares se determinan de la siguiente manera: Luminal A con receptores de estrógeno o progesterona positivos, HER 2 negativo y un ki 67 bajo; Luminal B tiene receptores de estrógeno o progesterona positivos, HER 2 negativo y ki 67 mayor a 20 %; HER 2 no luminal se refiere al subtipo con HER 2 positivo con receptores hormonales negativos y el triple negativo o basal se refiere a marcadores hormonales, así como HER 2 negativo (19). De este modo, la determinación del subtipo molecular ayuda a identificar el tratamiento óptimo para cada paciente.

3.7. Tratamiento

3.7.1. Generalidades

El tratamiento del cáncer de mama debe ser individualizado por paciente y debe manejarlo

un equipo multidisciplinario el cual define el tratamiento quirúrgico, médico y de radioterapia por llevar a cabo para cada una. Para entender la evolución del manejo de la axila en cáncer de mama se deben comprender las generalidades del tratamiento actual de este cáncer según estadio y biotipomolecular.

La mayoría de las pacientes con un nuevo diagnóstico de cáncer de mama no tienen evidencia de enfermedad metastásica y se diagnostican con enfermedad de estadio temprano que incluye pacientes con estadio clínico I (T1N0), IIA (T1N1 or T2N0) o IIB (T2N1). El manejo locorregional de estas lesiones, por lo general, consiste de cirugía conservadora de la mama (tumorectomía con radioterapia) o mastectomía. Para paciente con estadio clínico T1N0 la cirugía es el primer paso de tratamiento, mientras que pacientes con tumores T2N0 o T2N1 reciben tratamiento neoadyuvante con quimioterapia o tratamiento endocrino. En este caso la meta del tratamiento neoadyuvante es reducir el tamaño del tumor antes de la cirugía para facilitar la conservación de tejido mamario (4).

El uso de quimioterapia adyuvante, por lo general, se recomienda cuando se encuentran factores de alto riesgo como tumor de alto grado, tamaño mayor a 2 cm, perfil de biomarcadores desfavorable o compromiso ganglionar. Para pacientes con tumores hormonosensibles se recomienda terapia endocrina después de la cirugía. En caso de que requieran, además, quimioterapia adyuvante, la terapia endocrina se dará al finalizar la quimioterapia. Las pacientes con tumores triple negativo reciben quimioterapia adyuvante cuando el tamaño es mayor o igual a 0.5 cm. Para tumores HER2 +, reciben adyuvancia con quimioterapia y terapia dirigida contra HER2 en caso de que tengan un tamaño mayor a 1 cm. La radioterapia adyuvante debe ser parte del tratamiento en todos los casos de tumorectomía y en algunos casos específicos de mastectomía (4).

Las pacientes con enfermedad localmente avanzada (estadio clínico IIB (T3N0) o estadio IIIA-IIIC (T1-T3N2 o T4), tienen mayor riesgo de recurrencia y metástasis, por lo que se recomienda quimioterapia neoadyuvante o adyuvante y radioterapia. Los beneficios de la quimioterapia neoadyuvante en estos casos es la habilidad de tratar cualquier enfermedad sistémica potencial de forma inmediata y evaluar la respuesta al tratamiento mediante examen físico e imágenes para determinar tratamientos subóptimos y, de esta manera, discontinuarlos y cambiarlos por otro régimen.

En pacientes en que la respuesta sea limitada o no toleren el tratamiento neoadyuvante se debe proceder con la cirugía. A pesar de que la cirugía conservadora de la mama es una opción para tumores localmente avanzados con buena respuesta a tratamiento neoadyuvante, la mastectomía, por lo general, es la opción quirúrgica recomendada para tumores que inicialmente eran mayores a 5 cm (4). El tratamiento de pacientes con enfermedad metastásica a la hora del diagnóstico inicial de cáncer de mama se basa en prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida, por lo que son tratamientos muy individualizados.

3.7.2. Tratamiento quirúrgico

El estándar de tratamiento en el caso de la cirugía es la conservación de la mama para la mayoría de los escenarios clínicos. En la actualidad, el conjunto de nuevas técnicas de reconstrucción, el manejo multidisciplinario y el manejo de paciente en unidades específicas de cáncer de mama ha mejorado la probabilidad de llevar a cabo cirugías que preserven la mama (19,20)(18,19)(17,18).

La cirugía conservadora de la mama o tumorectomía incluye la resección completa del tumor con márgenes libres con máxima conservación de tejido mamario en combinación con

radioterapia. En un estudio del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) en el protocolo B-06 se valoraron pacientes con tumores de hasta 4 cm con estado ganglionar N0 o N1 y se asignó, de forma aleatoria, mastectomía radical modificada, tumorectomía con disección axilar o tumorectomía con disección axilar y radioterapia. En los resultados no se encontraron diferencias entre las tasas de supervivencia sin enfermedad y supervivencia general, sin embargo, la recurrencia local era significativamente menor en el grupo manejado con radioterapia. Estos resultados dieron paso a que el manejo de la enfermedad en estadio I o II debe incluir el tratamiento con radioterapia. Estudios recientes, después de 20 años de iniciado el uso de tumorectomía con radioterapia, han demostrado que la supervivencia de la mayoría de las pacientes con cáncer de mama no depende de la elección entre mastectomía y tumorectomía (1).

Con respecto a la mastectomía, esta comenzó como el estándar de cuidado del cáncer de mama. Al inicio era una cirugía radical que incluía la resección completa del tejido mamario, la mayoría de la piel que lo cubre y los músculos pectorales, así como el tejido linfático axilar. Después, evolucionó a la mastectomía radical modificada que incluye la resección del tejido mamario, la piel y los ganglios linfáticos axilares. Eventualmente, con el uso del ganglio centinela (el cual se discute más adelante) se comenzaron a hacer mastectomías simples que solo incluyen el tejido mamario y la mayoría de la piel asociada. En la actualidad, se incluyen, además, cirugías con preservación de piel con o sin preservación del complejo areola pezón que mejoran el resultado estético y la posibilidad de reconstrucción posterior en pacientes con cáncer de mama temprano (1).

A pesar de los buenos resultados con respecto a supervivencia en pacientes de estadios I y II, la decisión de la cirugía conservadora se debe llevar a cabo de manera individual, con cada paciente. En caso de que la cirugía conservadora sea una opción, se debe tomar en cuenta la

motivación de la paciente para preservar la mama, el compromiso y entendimiento del tratamiento con radioterapia por aproximadamente 5 a 6 semanas y control radiológico de por vida por posibles recurrencias de la mama para tomar una decisión con respecto a la cirugía más apropiada (Cuadro 8).

Cuadro 8 Contraindicaciones absolutas y relativas de la cirugía conservadora de mama

Contraindicaciones Absolutas

- Antecedente de radioterapia a la mama o pared torácica.
- Uso de radioterapia durante el embarazo.
- Microcalcificaciones sospechosas difusas o de apariencia maligna.
- Margen patológico positivo después de múltiples intentos de ampliación.

Contraindicaciones Relativas

- Enfermedad multifocal que requiera dos o más incisiones quirúrgicas.
- Enfermedad activa del tejido conectivo que involucre la piel (especialmente escleroderma o lupus).
- Tamaño tumoral >5 cm (controverial).
- Márgenes focales positivos a pesar de múltiples intentos de resección.

Fuente: Feig BW, Ching CD, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Department of Surgical Oncology. The M.D. Anderson surgical oncology handbook. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams y Wilkins Health; 2012.

La cirugía conservadora no es la mejor opción en todos los casos. Entre estos se encuentran mamas muy pequeñas en que el resultado cosmético después de tumorectomía es inaceptable, también mamas muy grandes o péndulas en que no se pueda dar la dosis de radiación con adecuada uniformidad o resulte en retracción y fibrosis o tumores muy grandes que requieran resecciones de gran tamaño. Estas pacientes se beneficiarán de mastectomía con posibilidad de reconstrucción y simetrización de la mama contralateral. Entre las opciones para pacientes con tumores T3 o con mala relación mama tumor, se encuentra el uso de la neoadyuvancia que busca reducir el tamaño del tumor para llevar a cabo una cirugía conservadora (1).

A pesar de no encontrar diferencias en supervivencia global y supervivencia específica por la enfermedad entre el manejo con tumorectomía o mastectomía en cáncer de estadio temprano, si se han encontrado diferencias en cuanto a recurrencia. El riesgo de recurrencia local aumenta en

pacientes menores de 35 años y aquellas con tumores mayores de 2 cm independientemente del estado ganglionar (1).

3.7.3. Neoadyuvancia y adyuvancia

El rol de la quimioterapia es erradicar las micrometástasis en el sitio primario, así como cualquier otra parte del cuerpo. El uso de la terapia sistémica es efectivo y reduce el riesgo de recurrencia y muerte por cáncer de mama (1). Las terapias sistémicas incluyen quimioterapia, terapia endocrina y terapias dirigidas. La decisión de tratar o no a una paciente con cáncer de mama con quimioterapia no es fácil y se debe tomar en cuenta la edad, estado menopáusico, el estadio del cáncer, histología, biomarcadores, proliferación y comorbilidades. En la actualidad, existen calculadoras que estiman el riesgo y beneficio de la quimioterapia que ayudan a tomar la decisión. En general, pacientes con un riesgo de recurrencia mayor o igual a 10 % se benefician del tratamiento adyuvante (4,19).

Estas terapias adyuvantes se inician entre 4 a 6 semanas después de la cirugía. Por lo tanto, brindar el tratamiento de manera temprana no es beneficioso y retrasarlo más de 12 semanas puede ir en detrimento de su función. Con respecto a la respuesta al tratamiento, los tumores HER 2 positivo, así como los triple negativos, tienen una alta tasa de respuesta patológica completa correlacionada con resultados a largo plazo, sin embargo, para tumores luminales esta respuesta es menos clara (19,20). Incluso cuando se logra una respuesta radiológica completa es necesario llevar a cabo el procedimiento quirúrgico para verificar una respuesta patológica completa, aunque este paso se está cuestionando y puede cambiar en el futuro (19).

La quimioterapia clásica se compone de regímenes que pueden incluir antraciclinas, taxanos, ciclofosfamida, metrotexate, fluoracilo y agentes de platino. Hasta un 75 % de las

neoplasias mamarias son luminales (receptores hormonales positivos) y el tratamiento médico se compone de quimioterapia según se defina el riesgo beneficio, así como terapia endocrina con tamoxifeno por 5 a 10 años. No obstante, el efecto general de la quimioterapia en estos tumores es moderado (1,19).

Los tumores con sobreexpresión de HER 2 están asociados con peor pronóstico, sin embargo, es un predictor de respuesta la terapia dirigida anti HER 2, trastuzumab el cual es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido al receptor HER 2. Trastuzumab asociado con quimioterapia con antraciclinas disminuye el riesgo de recurrencia en un 50 % y, aproximadamente, 30 % el riesgo de muerte por cáncer de mama (1). El peor pronóstico por su alta proliferación lo tienen los tumores triple negativo. Este subtipo de cáncer de mama es característico por su respuesta al tratamiento con quimioterapia estándar (1).

La quimioterapia preoperatoria o neoadyuvante se utilizó inicialmente para lograr tratamientos locales en pacientes en las cuales por el tamaño tumoral no era posible. En tumores tempranos, la quimioterapia preoperatoria es igual de efectiva que aquella posoperatoria con respecto a supervivencia libre de enfermedad y supervivencia general. Además de la ventaja en cuanto a mejorar las opciones quirúrgicas, la neoadyuvancia se recomienda en pacientes con tumores HER2 positivo y triple negativo, ya que estos tienen una buena correlación con respecto a la respuesta tumoral y el éxito del tratamiento (19).

3.7.4. Radioterapia

La principal indicación para el uso de radioterapia en cáncer de mama es reducir el riesgo de una recurrencia locorregional después de la cirugía y mejorar la supervivencia al erradicar la enfermedad persistente que pueda ser resistente a la quimioterapia. Esto implica que todas las

mujeres a las cuales se les realice cirugía conservadora de la mama requerirán radioterapia como parte de su tratamiento. El uso de radioterapia es principalmente para pacientes con alto riesgo de recurrencia locorregional que incluyen: pacientes con más de 4 ganglios positivos por metástasis, tumores mayores de 5 cm o márgenes quirúrgicos positivos. En estos casos la radiación a la pared torácica disminuye la recurrencia en 65-75 %. Otros factores asociados con el fallo locorregional incluyen la edad, el grado histológico y la invasión linfovascular y extracapsular de los ganglios linfáticos (4).

El manejo regional de la axila con radioterapia es un tema que ha evolucionado en el tiempo y ha aumentado la aceptación de la radioterapia a nivel axilar omitiendo la disección quirúrgica incluso en casos de ganglios sospechosos o positivos. Sin embargo, se mantiene la preocupación de que se puedan omitir las ventajas probadas y ganadas en las pacientes con la cirugía al limitar su uso con las nuevas estrategias radioterapéuticas (19). A continuación, se expone la evolución histórica del manejo de la axila en cáncer de mama y cómo se observa el rol de la cirugía en el futuro.

Capítulo IV. Evolución del manejo de la axila en cáncer de mama y el rol de la cirugía

En el pasado, los cambios en el manejo quirúrgico del cáncer de mama fueron guiados por cambios en teorías biológicas del tumor, pero en las últimas décadas este revolucionó gracias a modificaciones en la presentación de la enfermedad como resultado del tamizaje extenso con mamografía. El abordaje quirúrgico del cáncer de mama ha tendido a cirugías más conservadoras, menos mutilantes y con menos morbilidad, esto es cierto, tanto para el área del tejido mamario como para el manejo de la zona ganglionar axilar. El estado ganglionar es una variable de suma importancia pronóstica en este tipo de cáncer y es el predictor de recurrencia y supervivencia más importante de todos (21).

4.1. El comienzo del manejo: la disección axilar

A finales de 1800 el Dr. Halsted popularizó la mastectomía radical con base en la creencia de que el cáncer de mama se disemina de manera organizada, al inicio a través de la piel y linfáticos regionales y después de forma hematógena, a los distintos órganos a distancia. Desafortunadamente, solo el 12 % de pacientes tratados con mastectomía radical sobrevivían a los 10 años. El abordaje Halstediano brindó una técnica que permitía un buen control local de la enfermedad a pesar de la morbilidad asociada. Sin embargo, con el paso de los años se observó que, a pesar de tener ganglios negativos, un 20 % a 30 % de las pacientes desarrollan enfermedad metastásica, lo cual llevó al paradigma actual de las micrometástasis. Este paradigma afirma que muchas de las pacientes que se presentan con enfermedad temprana tienen micrometástasis al diagnóstico, lo cual las pone en riesgo de desarrollar metástasis en el futuro (22,23).

El propósito del tratamiento con quimioterapia es erradicar los depósitos de micrometástasis a distancia, de esta manera, es esencial estimar el riesgo individual de cada paciente de tener

enfermedad clínicamente oculta utilizando factores pronósticos. Para las pacientes con enfermedad temprana el factor pronóstico más importante es la presencia o no de compromiso ganglionar axilar. Incluso, el número de ganglios comprometidos tiene relación directa con el riesgo de metástasis a distancia (22).

Al inicio, el estadiaje ganglionar se realizaba mediante de exploración física, sin embargo, resultaba ser poco sensible e inespecífico con tasas de falsos negativos de hasta 40 %. Tradicionalmente, el estado de los ganglios axilares se determinaba por disección axilar en la cual al inicio se resecaban los ganglios de los niveles I y II. Se aceptaba el hecho de que no todas las pacientes se beneficiaban de una disección axilar, no obstante, existía controversia sobre a cuáles pacientes no se les debía realizar. Algunos autores pensaban que tumores T1a debían manejarse sin disección, pero se evidenció que entre 14 % y 37 % de las pacientes con tumores incluso de menor tamaño podían presentar metástasis ganglionar.

Fisher *et al.* sugirieron que la disección axilar (DA) no ofrecía ninguna ventaja en supervivencia y que la disección de los niveles I y II podría estadiar adecuadamente a las pacientes. Esto se debe a que el beneficio en supervivencia no estaba claro con respecto a la DA, era necesario determinar la extensión de la disección con respecto la precisión de estadiaje y control local. El estadiaje comprendía desde un muestreo aleatorio con una biopsia a ciegas hasta una disección axilar completa. El procedimiento de muestreo ganglionar consistía en la resección de ganglios axilares de la axila inferior sin definir márgenes quirúrgicos. Kissen *et al.* demostraron que esta técnica no identificaba hasta 8 % de las pacientes con metástasis y no se lograba obtener un espécimen con ganglios linfáticos en un 10 % de los casos.

Este procedimiento, además, no había sido exitoso, ya que existía un 15 % de prevalencia de *skip* metástasis que significa la presencia de metástasis en ganglios de los niveles II y III sin

compromiso de ganglios en nivel I (24). En otro estudio realizado por Steele, se identificó que la resección de al menos 4 ganglios de la zona axilar inferior cerca de la cola mamaria era tan preciso para estadiaje como una DA completa (24,25). Antes del estudio por Giuliano, el National Cancer Institute publicó en 1992 un consenso de manejo que recomendaba que la mejor manera de llevar a cabo el estadiaje axilar en pacientes con cáncer de mama para definir el tratamiento adyuvante era a través de la disección de los niveles axilares I y II a pesar de la baja tasa de *skip* metástasis.

4.2. Morbilidad por disección axilar

A pesar de las ventajas en estadiaje y pronóstico que brinda la disección axilar, los efectos negativos a largo plazo asociados al procedimiento incluyen dolor, insensibilidad, inflamación, debilidad y rigidez del miembro superior ipsilateral. Estos efectos se relacionan a impedimento físico, así como alteración en calidad de vida. El principal síntoma que afecta la morbilidad psicológica de las pacientes es linfedema del brazo, mientras que al 25 % el dolor les produce un impacto en estilo de vida moderado (26). En el estudio ALMANAC trial se estudiaron y compararon los resultados con respecto al estilo de vida de las pacientes manejadas con técnica de ganglio centinela vs. disección axilar y se demostró que el ganglio centinela se asocia con menor dolor y pérdida de sensibilidad posoperatoria.

En cuanto al linfedema también demostró que menos pacientes reportaron inflamación del brazo después de la intervención con ganglio centinela. Las pacientes con disección axilar presentaron mayor impedimento de movilidad del brazo y hombro incluso cuando había mejoría en el posoperatorio (27). A pesar de que el estudio se publicó hasta el 2006, la morbilidad de la disección axilar (DA) se había notado desde años antes y fue justamente este factor el que hizo que distintos autores buscaran alternativas de estadiaje al cáncer de mama. En varios estudios se demostró que entre 50 % a 79 % de las pacientes a las que se les realizaba la disección axilar esta

resultaba ser fallida, ya que no se encontraba metástasis en los ganglios extraídos. Esto significa que a más de la mitad de las pacientes se les estaba sobretratando, con las complicaciones que eso puede implicar y sin mejoría en supervivencia (2).

4.3. Biopsia de ganglio centinela

El uso de biopsia de ganglio centinela se utilizó inicialmente para estadiar pacientes de melanoma y sus resultados se publicaron alrededor de 1992 (22). El ganglio centinela se describe como el primer ganglio que recibe el flujo linfático principal de un tumor. Los estudios en cáncer de mama los llevó a cabo inicialmente Giuliano *et al.* con una publicación en 1994 que describe el uso de inyección de azul de metileno en el tumor y tejido circundante para identificar el ganglio centinela a nivel axilar. En esta publicación se determinó que a pesar de que Veronesi *et al.* habían propuesto que las células tumorales tenían una progresión ordenada del nivel ganglionar axilar I al II y este al III, los datos del estudio con ganglio centinela determinaron que la diseminación linfática a la axila es determinada por el drenaje específico del tumor el cual, a la vez es específico para cada paciente.

Asimismo, se evidenció que la mayoría de los ganglios centinela se encontraban en el nivel I, sin embargo, un 23.3 % se ubicaba únicamente en el nivel II. Debido a que en 38 % de los casos con ganglios positivos por metástasis el único ganglio positivo fue el centinela, se determinó que un muestreo a ciegas o disección única del nivel I no sería adecuada para resear los posibles ganglios centinela.

Giuliano *et al.* identificaron una correlación entre el estado del ganglio centinela y el estado ganglionar axilar total en 109 de 114 casos o un 95.6 %. En solo un 4.3 % el ganglio centinela tuvo un resultado falso negativo, todos los casos fueron entre los primeros 50 casos registrados. El

resultado de este estudio demostró que identificar un ganglio centinela libre de enfermedad brinda la posibilidad de estadiar a esa paciente de manera confiable como libre de enfermedad metastásica, sin necesidad de someterlas a la morbilidad de la disección axilar formal (24).

Con la seguridad que brindó el estudio de Giuliano *et al.* se crearon nuevas técnicas para identificar los ganglios centinela. Albertini *et al.* en 1996 publicaron un estudio en el que utilizaron azul de metileno, así como un isótopo que permite la identificación del ganglio centinela mediante gammagrafía y gammasonda intraoperatoria. Se emplearon partículas coloidales marcadas con tecnecio-99 y la infiltración de azul de metileno antes de la incisión. Su estudio detectó 92 % de los ganglios centinela. De las pacientes a las que se identificó con metástasis, todas tenían compromiso del ganglio centinela, con una sensibilidad de 100 %, lo que significa que no identificaron *skip* metástasis.

Además, describieron cómo Vermont y Burlington habían realizado estudios solo utilizando radiocoloide con el que identificaron el ganglio centinela en 65 % y 71 % respectivamente. Por lo tanto, con este estudio comprobaron que el uso de las dos técnicas para identificar el ganglio centinela es complementario y aumenta el porcentaje de éxito (28). Aún más importante fue identificar que el estadiaje de la axila se podía llevar a cabo mediante un procedimiento más sencillo y menos mórbido que la disección axilar.

4.4. NSABP B-04

En el 2004 el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-04 publicó un estudio que comparaba el manejo de la axila de pacientes que eran clínicamente ganglio negativo o ganglio positivo. El estudio se inició en 1971 y su meta era determinar si una cirugía menos extensa con o sin radioterapia era tan efectiva como la mastectomía radical de Halsted (29). La

designación de ganglios clínicamente negativos se determina por la ausencia de enfermedad palpable en los grupos ganglionares regionales y en algunos centros por la ausencia de ganglios sospechosos al estudio con ultrasonido. A las pacientes que se presentaban con enfermedad clínicamente ganglio negativo se les asignaba uno de los siguientes grupos: mastectomía radical, mastectomía simple con radiación o solo con mastectomía simple. En términos axilares, las pacientes se aleatorizaban a disección axilar completa, radioterapia o ningún tratamiento inicial.

El estudio demostró que no había diferencia en supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad a distancia, recurrencia o supervivencia libre de enfermedad entre los 3 grupos. No hubo diferencia en supervivencia para las pacientes que desarrollaron enfermedad clínicamente evidente en el seguimiento y que después se les llevó a cabo la disección. Del grupo de pacientes a las que se les realizó disección axilar se identificó que hasta un 40 % presentaba metástasis axilar. Las personas investigadoras estimaron que este número era igual para las pacientes a las que se les solo se les hizo mastectomía, por lo que determinaron que la cirugía no significaba ninguna ventaja en supervivencia (29,30).

La otra parte del estudio involucraba pacientes con ganglios clínicamente positivos. Las pacientes se asignaban de manera aleatoria a mastectomía radical o mastectomía simple con radioterapia. En este grupo de pacientes no hubo diferencia en supervivencia (30,31). Los resultados de este estudio son importantes, ya que permitieron identificar que a pesar de no llevar a cabo cirugía ni radioterapia y dejar adenopatías positivas no aumenta de manera significativa la tasa de recurrencia a distancia o mortalidad asociada con cáncer de mama. Además, permitieron el inicio de otros estudios que cambiarían el manejo axilar.

4.5. NSABP B-32

En el 2010 se publicó el estudio por Krag *et al.*, el NSABP B-32 que se diseñó para evaluar si las pacientes con axilas clínicamente negativas estadiadas mediante biopsia de ganglio centinela tenían el mismo nivel de control regional y supervivencia que aquellas tratadas con disección axilar. Se estudiaron 5611 pacientes con cáncer de mama invasivo con ganglios clínicamente negativos y se aleatorizaron en dos grupos. A un grupo solo se le hizo el estudio del ganglio centinela (grupo de intervención) y al otro se le realizó la disección axilar (grupo control).

En las pacientes a las que solo se realizaba el ganglio centinela, si se demostraba metástasis se realizaba la disección axilar completa. La supervivencia libre de enfermedad a los 8 años fue de 82.4 % para las pacientes con disección axilar y 81.5 % para las del grupo de ganglio centinela. Hubo 8 recurrencias en adenopatías regionales en el grupo control y 14 en el grupo de intervención, lo cual no era una diferencia significativa entre grupos. La supervivencia general a los 8 años fue de 91.8 % y 90.3 % respectivamente.

Con este estudio se justificó el uso de la biopsia de ganglio centinela a cambio de la disección axilar y apoyó la tendencia a una cirugía más conservadora. Además, se concluyó que cuando se encuentra un ganglio centinela negativo por metástasis no se necesita de más disección y que es una terapia apropiada, segura y efectiva en pacientes con cáncer de mama y ganglios clínicamente negativos (32). Estos resultados se han confirmado en varios conjuntos de data poblacional, con análisis de datos de SEER que demuestran que no hay mejoría en la supervivencia para pacientes que han tenido una DA o mayor número de ganglios centinela resecados en ausencia de metástasis axilar (33).

Los datos del estudio NSABP B32 generaron un problema de cuántos ganglios centinela

debe resear el cirujano para asegurar que la axila está negativa. En el estudio la tasa de falsos negativos fue de 17.7 % con 1 ganglio reseado, 10 % con 2 ganglios, 6.9 % con 3 ganglios, 5.5 % con 4 ganglios y 1 % cuando se researon 5 o más. La tasa de recurrencia no se correlacionó con el número de ganglios reseados, pero al comparar la supervivencia se demostró que esta mejoraba de forma significativa cuando se habían reseado 3 o más ganglios. Esto fue impulsado principalmente por los peores resultados en pacientes con solo 1 ganglio reseado (33,34). A la vez, conforme se popularizó el uso de la biopsia de ganglio centinela (BGC) se generó la problemática de los falsos negativos. Para disminuir esta tasa se utilizaron métodos de estudio patológicos más exhaustivos como cortes seriados, inmunohistoquímica o método OSNA.

Estos estudios más detallados incrementaron el diagnóstico de pequeños focos tumorales que en la mayoría de las disecciones axilares del periodo anterior a la BGC hubieran pasado desapercibidas (2,35). La detección de los focos tumorales llevó a una modificación del TNM y, en la actualidad, se definen como células tumorales aisladas (CTA) los nidos metastásicos menores de 0,2 mm en su dimensión mayor o un recuento menor de 250 células en el estudio molecular. Las micrometástasis son depósitos tumorales entre 0,2 mm y 2 mm en su mayor dimensión o un recuento de 250-5.000 copias de células en el OSNA (2).

El estándar de tratamiento para las pacientes a las que se les diagnosticaba metástasis en el ganglio centinela era completar la disección axilar. Sin embargo, solo un pequeño porcentaje mostraba tener metástasis en el resto de los ganglios axilares, lo que significaba que un importante grupo de mujeres se podía evitar la morbilidad de la disección aún con un ganglio centinela positivo. Varios estudios se centraron en características propias del tumor primario para determinar el riesgo de metástasis ganglionar (36,37), no obstante, las conclusiones son débiles por el tamaño de la muestra. Inclusive, un metaanálisis publicado en el 2003 no logró identificar un modelo

predictivo por falta de estandarización y las diferencias en las conclusiones (38).

El tamaño de la metástasis encontrada en los ganglios centinela demostró ser un factor independiente poderoso de la posibilidad de metástasis en el resto de la axila. Las pacientes con micrometástasis encontradas en la BGC (metástasis de hasta 2 mm de diámetro máximo) tienen un riesgo significativamente menor de tener enfermedad en el resto de los ganglios axilares que pacientes con metástasis mayores a 2 mm (13–24 % vs. 45–79 %) (36,37).

En el 2005 Viale *et al.* demostraron en un grupo de 1228 pacientes que la prevalencia de metástasis en otros ganglios axilares cuando el ganglio centinela estaba positivo por células tumorales aisladas era de 14.7 %. Lo anterior no era significativamente diferente de aquellas pacientes con micrometástasis en que fue de 21.4 %. La diferencia se mostró con las pacientes que presentaron metástasis de 1 y 2 mm en el BGC donde la prevalencia fue de 30.2 % y 50.3 %, respectivamente, de otros ganglios positivos a nivel axilar (39). Después, se demostró que la supervivencia de las pacientes con CTA o micrometástasis en el ganglio centinela es similar a aquellas sin afección ganglionar (40,41).

El NSABP B-32 también demostró los resultados reportados por las pacientes en cuanto a la morbilidad relacionada con el rango de movimiento, edema, dolor y déficit sensorial eran menores en las pacientes a las que solo se les realizó ganglio centinela comparado con las pacientes de disección axilar. El estudio confirmó que la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad y el control regional eran estadísticamente equivalentes entre pacientes con ganglio centinela negativo a las que se les realizaba solo la biopsia de ganglio centinela o la disección axilar (29,32).

4.6. ACOSOG Z0011, IBCSG 23-01, AMAROS

Muchos investigadores han reportado que el ganglio centinela es el único ganglio positivo en la axila en aproximadamente 60 % de los pacientes que se presentan con cáncer de mama estadio temprano con ganglios clínicamente negativos (30). Tres ensayos estudiaron el resultado de omitir la disección axilar en pacientes con metástasis al ganglio centinela: el ACOSOG Z0011, IBCSG 23-01 y ATTRM.

En el ensayo clínico por el American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011 se desafió el beneficio de la disección axilar de rutina en pacientes con ganglios axilares comprometidos que se someterán a cirugía conservadora de la mama. Se incluyeron pacientes con enfermedad T1/T2 sin evidencia de enfermedad ganglionar axilar palpable al examen físico. A las pacientes se les llevó a cabo tumorectomía con biopsia de ganglio centinela seguido de radioterapia dirigida a todo el tejido mamario. Las pacientes con 1-2 ganglios centinela con enfermedad metastásica se asignaban, de manera aleatoria, a completar la disección axilar o ninguna otra cirugía axilar.

En el grupo de tratamiento con DA solo se encontró metástasis en otros ganglios diferentes al centinela en el 27.3 % de las pacientes. A pesar de esto, la recurrencia para las pacientes con DA fue de 0.5 % y de 1.1 % para las pacientes con BGC. Los resultados a 10 años fueron una supervivencia libre de enfermedad de 80.2 % para el grupo con disección axilar vs. 78.2 % para el grupo con biopsia de ganglio centinela únicamente. La supervivencia global fue de 83.6 % para las que sometieron a DA y 86.3 % para las de BGC (30). La conclusión fue que los pacientes de bajo riesgo con enfermedad T1/T2 con ganglios clínicamente negativos a nivel axilar y enfermedad metastásica limitada al ganglio centinela se podían manejar, de manera segura, sin disección axilar (30,33,42).

El ensayo de IBCSG 23-01 se diseñó para contestar la pregunta de si se podía evitar la disección axilar en pacientes con micrometástasis. En el estudio las pacientes con BGC que demostrara micrometástasis se randomizaban a disección axilar o no más cirugía axilar. Se determinó que, de las pacientes con disección, un 13 % presenta enfermedad en otros ganglios. Sin embargo, a pesar de este resultado, no hubo diferencia en los resultados a 5 años, la supervivencia sin enfermedad fue de 87.8 % en el grupo con solo BGC y de 84.4 % en el grupo con DA.

Al analizar a las pacientes en este ensayo clínico, aquellas tratadas con mastectomía tuvieron una recurrencia axilar del 2 %, mientras que las de cirugía conservadora fue de 1 %, ambas una tasa baja aceptable. Esto sugiere que la enfermedad axilar en pacientes que requieren mastectomía se puede manejar de forma similar a las pacientes a las que se les hace cirugía conservadora. Desafortunadamente, los estudios hechos hasta el momento son randomizados con muestras pequeñas con evidencia insuficiente para evitar el tratamiento con radioterapia o disección axilar en pacientes a las que se les realiza mastectomía (33,43).

Por último, el estudio ATTRM buscaba determinar si no completar la disección axilar afecta el pronóstico de pacientes con enfermedad temprana. Se determinó que no había diferencias significativas entre los grupos y se encontró una recurrencia de 1 % en las pacientes con DA y de 2.5 % en las pacientes con BGC únicamente (44). Los hallazgos de estos ensayos clínicos modificaron el algoritmo del tratamiento axilar en el ámbito mundial.

Es aceptado que diseminación con micrometástasis o células tumorales aisladas en el ganglio centinela es equivalente a enfermedad N0 con respecto al pronóstico, con la decisión del tratamiento local y sistémico basado en parámetros propios del tumor y la paciente. Con los estudios ACOSOG Z011 y IBCSG 23-01 las pacientes con micrometástasis y pacientes con compromiso limitado del ganglio centinela que recibirán radioterapia y quimioterapia adyuvante y

cumplan con los criterios de los ensayos clínicos no requieren disección axilar completa (45).

En las pacientes que no cumplen con los criterios de los ensayos clínicos con ganglio centinela positivo se debe considerar llevar a cabo la disección axilar de niveles I y II. Otra opción en pacientes con enfermedad cN0 y metástasis del ganglio centinela es radioterapia axilar. La evidencia demuestra que la disección axilar lleva a una mayor incidencia de linfedema y daño nervioso del intercostobraquial que la radioterapia y que esta última puede alcanzar tasas similares de control de la enfermedad a largo plazo.

El estudio AMAROS se llevó a cabo para determinar si la radioterapia axilar brinda un control regional comparable con menores efectos secundarios en comparación con la disección axilar. El estudio aleatorizó pacientes con enfermedad T1 o T2 y una axila clínicamente negativa, pero con biopsia de ganglio centinela positiva a disección axilar o radioterapia axilar. No se encontraron diferencias significativas en supervivencia libre de enfermedad o supervivencia general, sin embargo, las tasas de linfedema a los 5 años eran mayores en el grupo con disección axilar (28 %) en comparación con pacientes con radioterapia axilar (13.6 %). Además, se encontró que 47.8 % de las pacientes con DA tenían daño al nervio intercostobraquial a los 6 meses comparado con 0 % de las pacientes del grupo de radioterapia. La radioterapia axilar es segura en términos de recurrencia y supervivencia y una buena opción con respecto a la morbilidad del tratamiento (3,33).

Con la implementación de las guías mencionadas, se demostró una importante disminución en las disecciones axilares, lo cual redujo las complicaciones asociadas con la cirugía por cáncer de mama. Caudle *et al.* estudiaron los cambios realizados 1 año después de la implementación de las guías de Z0011 y demostraron una reducción en la cantidad de disecciones axilares realizadas en pacientes con ganglio centinela positivo que cumplían los requisitos del 85 % al 24 % (46). En

España, Acea *et al.* publicaron un grupo de pacientes de cáncer de mama con afección del ganglio centinela en el que en un 58 % de las pacientes se evitó la DA (47). El estudio de ACOSOG Z0011 permitió un cambio completo en el manejo de las pacientes con ganglios positivos en la biopsia de ganglio centinela, lo que mejoró la calidad de vida y redujo la morbilidad asociada con la disección axilar.

4.7. Ganglios clínicamente negativos previo a quimioterapia neoadyuvante

Inicialmente, el uso de quimioterapia neoadyuvante se utilizaba para pacientes con tumores no resecables. Después, su uso se expandió a pacientes con tumores grandes para facilitar la cirugía conservadora. Hasta este momento, los estudios en el manejo axilar del cáncer de mama se habían realizado en pacientes con indicación de cirugía primaria y su aplicación en pacientes recibiendo terapia neoadyuvante no estaba definida.

En pacientes con ganglios negativos por clínica o una biopsia por aguja fina negativa por malignidad que requerían neoadyuvancia, el manejo axilar no estaba claro y al inicio no se confiaba lo suficiente en la biopsia de ganglio centinela. Sin embargo, la reproducibilidad y precisión se ha demostrado en múltiples estudios, incluyendo el NSABP B-27. Para mejorar la tasa de falsos negativos, así como la tasa de identificación de ganglios centinela se utilizó doble marcaje ganglionar, además de la resección de al menos 3 ganglios centinela.

En la actualidad, las pacientes después de la neoadyuvancia con ganglios inicialmente negativos se someten a biopsia de ganglio centinela en el momento de la cirugía principal. Si los ganglios son negativos no se lleva a cabo más cirugía, si el (los) ganglio centinela es positivo se deben someter a disección axilar. La disección axilar también se debe llevar a cabo en pacientes en las cuales no se pueda identificar el ganglio centinela (29,48).

4.8. Ganglios clínicamente positivos previo a quimioterapia neoadyuvante

Históricamente, a todas las pacientes con ganglios positivos se les realizaba disección axilar después de la quimioterapia neoadyuvante independientemente de la respuesta al tratamiento. En la actualidad, se ha identificado que hay respuestas patológicas completas a nivel axilar en 12 a 65 % de las pacientes según tipo tumoral, sin evidencia de enfermedad residual después de disección axilar en casi 50 % de tumores triple negativo y 65 % de las pacientes con tumores HER 2. Debido a la morbilidad de la disección axilar ya conocida y la buena respuesta al tratamiento neoadyuvante, la necesidad de llevar a cabo una disección axilar a las pacientes con ganglios positivos antes de la neoadyuvancia se vio cuestionada (29).

Para estas pacientes se desarrolló un ensayo clínico, el ACOSOG Z1071, en el que se investigó el uso de la biopsia de ganglio centinela después de quimioterapia neoadyuvante. A todas las pacientes se les realizó el ganglio centinela, además de la disección axilar para determinar la tasa de falsos negativos. Luego de la quimioterapia, hasta un 60 % de las pacientes mantuvo ganglios positivos, de estas la tasa de falso negativo fue únicamente de 9.1 % utilizando la técnica dual de azul de metileno y coloide radionuclear. Al utilizar la técnica de marcaje del ganglio afectado a la hora del diagnóstico y su resección en el momento de la cirugía, se disminuyó la tasa de falsos negativos a 7.4 %.

El estudio, además, demostró una correlación significativa entre la respuesta patológica completa (pCR, por sus siglas en inglés de *pathologic complete response*) y el fenotipo del tumor. La tasa de pCR en los ganglios después de quimioterapia neoadyuvante fue de 49.4 % en triple negativo, 64.7 % en HER2-positivo y 21.1 % en tumores luminales no HER 2. Con una pCR general del 41 % y debido a las complicaciones potenciales de la disección axilar, el tratamiento de estas pacientes con DA ya no es apropiado. Por consiguiente, estas pacientes pueden manejarse

con biopsia de ganglio centinela y si se demuestra que este está negativo se puede evitar la disección axilar (33,49).

El concepto de disección axilar dirigida (DAD) se desarrolló en Houston en el centro MD Anderson y ha tomado importancia en el resto del mundo. La técnica involucra identificar el ganglio afectado a la hora del diagnóstico con un clip. Después de la quimioterapia neoadyuvante se lleva a cabo biopsia de ganglio centinela y la resección del ganglio marcado. En un estudio inicial con 85 pacientes, la tasa de falsos negativos fue de 2 %.

En otros estudios con mayor número de participantes, la tasa se mantiene baja y se ha convertido en la técnica quirúrgica de elección para pacientes con ganglios comprometidos que negativizan posterior a la neoadyuvancia. Galimberti *et al.* dieron seguimiento por 61 meses a pacientes con enfermedad cT1-T4 cN0/ N1/N2 que se determinó que se mantuvieron o cambiaron a N0 después de neoadyuvancia y a las cuales se les llevó a cabo BGC sin disección axilar. Lograron determinar una supervivencia global de 90.7 % con fallo a nivel axilar en solo 1 paciente (0.7 %). En pacientes que eran inicialmente cN0/ N1/N2 con buena respuesta a la neoadyuvancia no se demostró ninguna recurrencia (50).

Todavía existen varias preguntas que deben responderse sobre el tratamiento de la axila en pacientes con cáncer de mama y neoadyuvancia. En la actualidad, hay varios estudios en curso que pretenden demostrar cómo pacientes con distintas características pueden beneficiarse de evitar la disección axilar sin repercusión en la sobrevida global y la recurrencia. Sin embargo, hasta este momento, a cualquier paciente con neoadyuvancia a la que se realice biopsia de ganglio centinela, con o sin resección de ganglio marcado, en la cual se encuentre compromiso ganglionar debe realizársele la disección axilar hasta demostrar la seguridad de la radioterapia axilar. Además, cualquier paciente con un tumor con biología de baja tasa de respuesta axilar a la neoadyuvancia

(receptores hormonales positivos) y ganglios positivos, debe tratarse con disección axilar (33).

4.9. Futuro del manejo ganglionar axilar en cáncer de mama

Los cambios en los últimos 30 años con respecto al manejo de la enfermedad axilar en cáncer de mama buscan tratamientos menos mórbidos para las pacientes sin comprometer la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad. La evidencia es contundente, no todas las pacientes con enfermedad ganglionar axilar requieren disección axilar. La nueva generación de estudios busca eliminar el uso de biopsia de ganglio centinela en ciertos grupos de pacientes. En este contexto el ensayo SOUND estudia si la imagenología moderna de alta calidad puede reemplazar la necesidad de BGC en paciente cN0 (51). Otra área que en estudio es el uso de radioterapia para pacientes con ganglios positivos que reciben quimioterapia neoadyuvante.

Uno de estos estudios, el ALLIANCE A11202 (NCT01901094), compara la radiación ganglionar regional adicional a la radioterapia axilar vs. la disección axilar en pacientes con ganglios persistentemente positivos después de neoadyuvancia. Su objetivo principal es determinar la supervivencia libre de recurrencia invasiva y como objetivos secundarios la supervivencia global y recurrencia locorregional. El ALLIANCE A11202 está supuesto a terminar en el 2024 (52).

Por último, el NSABP B-51/RTOG 1304 (NCT01872975) es un estudio clínico controlado, randomizado, que se diseñó para investigar si al añadir la radiación de ganglios regionales mejora el intervalo libre de recurrencia en mujeres con tumores cT1-T3, N1, quienes tienen ganglios negativos por biopsia de ganglio centinela o disección axilar después de neoadyuvancia (53).

Capítulo V. Conclusión

El diagnóstico de cáncer de mama no deja de tener un impacto psicológico importante para las pacientes, sin embargo, con las opciones quirúrgicas actuales y la inclusión de tratamientos adyuvantes en el manejo es posible ofrecerles tratamientos menos agresivos con excelentes porcentajes de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. El manejo general del cáncer de mama ha ido en busca de una técnica quirúrgica con máxima conservación de tejido sin afectar el pronóstico de estas pacientes. El desarrollo de terapias con quimioterapia y la inclusión de la radioterapia en el manejo de este tipo de cáncer demostró que es una patología que requiere de una conducción multidisciplinaria para maximizar los efectos de cada uno de los tratamientos.

Además, el descubrimiento de los subtipos moleculares ha permitido desarrollar terapias individualizadas y dirigidas a receptores específicos que mejoran el control local y sistémico de la enfermedad. Con la posibilidad de llevar a cabo cirugías con máxima conservación de tejido mamario, se vio la necesidad de mejorar la morbilidad que se asocia a la cirugía de disección axilar. Lo anterior tomando en cuenta que el estado ganglionar axilar es de los factores más importantes para estadiar y definir el tratamiento de una paciente con cáncer de mama.

La evolución del manejo axilar en pacientes con cáncer de mama ha resultado en múltiples cambios drásticos en las últimas décadas y el objetivo final es la reducción general de la cirugía en la axila. El manejo que inicialmente comprendía una resección radical del tejido enfermo y el tejido adyacente ha sufrido varios cambios que han impactado de forma positiva el manejo axilar y la morbilidad asociada. Con estudios que comprueban el impacto de la cirugía axilar en las pacientes que experimentan efectos secundarios a este tratamiento, la búsqueda por un manejo cada vez más conservador ha sido prometedor. El advenimiento de la biopsia de ganglio centinela inició la

revolución que disminuyó de manera significativa el número de pacientes tratadas con disección axilar. Por consiguiente, se logró una reducción importante en el edema, el dolor, las parestesias y otros efectos asociados al tratamiento quirúrgico que se brinda a las pacientes de cáncer de mama.

En la actualidad, se cuenta con la opción de estadiar a las pacientes con biopsia de ganglio centinela, que es un procedimiento con mínima morbilidad asociada y mejor aceptada por las pacientes. Este procedimiento permite, además, evitar la disección axilar a un gran número de pacientes sin afectar el riesgo de muerte por la enfermedad o la tasa de recurrencia. Entre los principales retos en el futuro se encuentra evitar la cirugía axilar mediante la inclusión de nuevas terapias sistémicas y locales que no afecten o incluso mejoren la mortalidad y recurrencia local, pero que ofrezcan menor morbilidad a estas pacientes.

Como país, Costa Rica cuenta con tasas de presentación como las vistas en el ámbito mundial. El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente diagnosticada, así como la principal causa de muerte por cáncer en mujeres. Esto quiere decir que como sistema de salud se debe estar preparado para manejar a estas pacientes de la mejor manera, con base en la evidencia científica. El principal reto es brindar el tratamiento adecuado a cada paciente en el ámbito nacional y que no dependa de la región geográfica donde se trata. En la actualidad, no es aceptable someter a una paciente a una disección axilar que puede manejarse con biopsia de ganglio centinela solo por no contar con el recurso local. Por este motivo, es importante educar al personal y capacitar a los médicos especialistas para identificar a las pacientes que se benefician de un manejo conservador.

El cáncer de mama es una patología de interés mundial en la cual se han logrado grandes descubrimientos sobre el comportamiento y manejo óptimo, que han permitido brindar a las pacientes tratamientos efectivos asociados con una buena calidad de vida y supervivencia. El futuro del manejo axilar del cáncer de mama continuará en estudio hasta demostrar el tratamiento menos

mórbido para las pacientes en diferentes estadios, así como con distintos tipos tumorales. La cirugía es parte importante del tratamiento local y regional y seguirá formando parte del manejo multidisciplinario que se debe brindar a estas pacientes.

Bibliografía

1. Feig BW, Ching CD, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Department of Surgical Oncology. The M.D. Anderson surgical oncology handbook. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2012.
2. García-Novoa A, Acea-Nebril B, Casal-Beloy I, Bouzón-Alejandro A, Cereijo Garea C, Gómez-Dovigo A *et al.* El declive de la linfadenectomía axilar en el cáncer de mama. Evolución de su indicación durante los últimos 20 años. *Cir Esp.* 2019 Apr; 97(4):222–9.
3. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJH, Mansel RE *et al.* Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014 Nov; 15(12):1303–10.
4. Mulholland MW. Greenfield's Surgery: Scientific Principles and Practice. [Internet]. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2016 [cited 2020 Jun 4]. Available from: <https://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=5228952>
5. Schwartz SI, Brunickardi FC, Andersen DK. Principios de cirugía. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2015.
6. Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer Targets Ther.* 2019 Apr; Volume 11:151–64.
7. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A *et al.* Breast

- cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019 Nov;69(6):438–51.
8. Street W. Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020. :44.
 9. Street W. Cancer Facts & Figures 2020. 1930;76.
 10. Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, Xu F, Lu H-J, Zhu Z-Y *et al*. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci*. 2017;13(11):1387–97.
 11. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Apr 10;25(11):1329–33.
 12. Registro de Tumores. Incidencia de Tumores Malignos Más Frecuentes en la población femenina, Costa Rica 2014. Ministerio de Salud.
 13. Registro de Tumores. Mortalidad por Tumores Malignos Más Frecuentes en la población femenina, Costa Rica 2015. Ministerio de Salud.
 14. World Health Organization. Global Cancer Observatory [Internet]. Available from: https://gco.iarc.fr/tomorrow/graphic-line?type=0&type_sex=0&mode=population&sex=2&populations=188&cancers=20&age_group=value&apc_male=0&apc_female=0&single_unit=5000&print=0
 15. Joann G Elmore. Screening for breast cancer: strategies and recommendations [Internet]. Uptodate. [cited 2020 Jun 17]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/screening-for-breast-cancer-strategies-and-recommendations?search=breast%20cancer%20screening&source=search_result&selectedTitle=1~113&usage_type=default&display_rank=1#H313584725
 16. Nelson HD, Fu R, Cantor A, Pappas M, Daeges M, Humphrey L. Effectiveness of

- Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med.* 2016 Feb 16;164(4):244.
17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer Screening and Diagnosis Version 1.2019 [Internet]. 2019 [cited 2020 Jul 13]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf.
 18. Ira J Bleiweiss, MD, Anees B Chagpar, MD, MSc, MA, MPH, MBA, FACS, FRCS(C). Pathology of breast cancer [Internet]. Uptodate. [cited 2020 Jul 13]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/pathology-of-breast-cancer?search=breast%20cancer%20histology&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
 19. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet Lond Engl.* 2017 18;389(10074):1134–50.
 20. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N *et al.* Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet Lond Engl.* 2014 Jul 12;384(9938):164–72.
 21. Luini A, Gatti G, Ballardini B, Zurrida S, Galimberti V, Veronesi P *et al.* Development of axillary surgery in breast cancer. *Ann Oncol.* 2005 Feb;16(2):259–62.
 22. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and Predictive Factors in Early-Stage Breast Cancer. *The Oncologist.* 2004 Nov;9(6):606–16.
 23. Fisher B, Gebhardt MC. The evolution of breast cancer surgery: past, present, and future. *Semin Oncol.* 1978 Dec;5(4):385–94.

24. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994 Sep;220(3):391–8; discussion 398-401.
25. Steele RJ, Forrest AP, Gibson T, Stewart HJ, Chetty U. The efficacy of lower axillary sampling in obtaining lymph node status in breast cancer: a controlled randomized trial. *Br J Surg.* 1985 May;72(5):368–9.
26. Hack TF, Cohen L, Katz J, Robson LS, Goss P. Physical and Psychological Morbidity After Axillary Lymph Node Dissection for Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 1999 Jan;17(1):143–143.
27. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM *et al.* Randomized Multicenter Trial of Sentinel Node Biopsy Versus Standard Axillary Treatment in Operable Breast Cancer: the ALMANAC Trial. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2006 May 3;98(9):599–609.
28. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N *et al.* Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA.* 1996 Dec 11;276(22):1818–22.
29. Fisher CS, Margenthaler JA, Hunt KK, Schwartz T. The Landmark Series: Axillary Management in Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2020 Mar;27(3):724–9.
30. Nurudeen S, Hunt KK. Contemporary management of the axilla in breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol HO.* 2018 Dec;16(12):823–31.
31. Fisher B, Jeong J-H, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and

- total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med*. 2002 Aug 22;347(8):567–75.
32. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP *et al*. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010 Oct;11(10):927–33.
 33. Dixon JM, Cartlidge CWJ. Twenty-five years of change in the management of the axilla in breast cancer. *Breast J*. 2020 Jan;26(1):22–6.
 34. Bonneau C, Bendifallah S, Reyat F, Rossi L, Rouzier R. Association of the number of sentinel lymph nodes harvested with survival in breast cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2015 Jan;41(1):52–8.
 35. Langer I, Zuber M, Marti WR, Oertli D, Torhorst J, Harder F. Upstaging of breast cancer patients with PT1 tumours by detection of micrometastasis in sentinel lymph node biopsy (SLND). *Eur J Cancer*. 2001 Apr;37:S180.
 36. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Woo C *et al*. Predicting the status of the nonsentinel axillary nodes: a multicenter study. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 2001 May;136(5):563–8.
 37. Rahusen FD, Torrenge H, van Diest PJ, Pijpers R, van der Wall E, Licht J *et al*. Predictive factors for metastatic involvement of nonsentinel nodes in patients with breast cancer. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 2001 Sep;136(9):1059–63.
 38. Degnim AC, Griffith KA, Sabel MS, Hayes DF, Cimmino VM, Diehl KM *et al*. Clinicopathologic features of metastasis in nonsentinel lymph nodes of breast

- carcinoma patients. *Cancer*. 2003 Dec 1;98(11):2307–15.
39. Viale G, Maiorano E, Prunerì G, Mastropasqua MG, Valentini S, Galimberti V *et al*. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg*. 2005 Feb;241(2):319–25.
 40. Cserni G, Gregori D, Merletti F, Sapino A, Mano MP, Ponti A *et al*. Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br J Surg*. 2004 Oct;91(10):1245–52.
 41. Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, Skelly JM, Anderson SJ, Harlow SP *et al*. Effect of Occult Metastases on Survival in Node-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2011 Feb 3;364(5):412–21.
 42. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR *et al*. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: the ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Sep. 12;318(10):918.
 43. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P *et al*. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013 Apr;14(4):297–305.
 44. Solá M, Alberro JA, Fraile M, Santesteban P, Ramos M, Fabregas R *et al*. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: final results from the multicenter clinical trial AATRM

- 048/13/2000. *Ann Surg Oncol*. 2013 Jan;20(1):120–7.
45. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT *et al*. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019 Aug;30(8):1194–220.
 46. Caudle AS, Hunt KK, Tucker SL, Hoffman K, Gainer SM, Lucci A *et al*. American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011: impact on surgeon practice patterns. *Ann Surg Oncol*. 2012 Oct;19(10):3144–51.
 47. Acea Nebril B, García Novoa A, Garea CC, Villar RR, Freijanes PS, Martínez LC *et al*. Repercusión de los criterios ACOSOG Z0011 sobre la indicación de la linfadenectomía axilar y el control locoregional en mujeres con ganglio centinela metastásico. Resultados preliminares tras cuatro años de aplicación clínica. *Rev Senol Patol Mamar*. 2015 Jul;28(3):105–12.
 48. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R, Julian T, Miller B *et al*. Sentinel Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: Results From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 20;23(12):2694–702.
 49. Boughey JC. Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Node-Positive Breast Cancer: The ACOSOG Z1071 (Alliance) Clinical Trial. *JAMA*. 2013 Oct 9;310(14):1455.
 50. Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, Maisonneuve P, Steccanella F, Vento AR, Intra M *et al*. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before

- treatment. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2016 Mar;42(3):361–8.
51. Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: sentinel node vs observation after axillary ltraSou). *The Breast*. 2012 Oct;21(5):678–81.
 52. NCT01901094. Comparison of axillary lymph node dissection with axillary radiation for patients with node-positive breast cancer treated with chemotherapy. [cited 2020 Jul 14]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01901094>
 53. NCT01872975. Standard or comprehensive radiation therapy in treating patients with early-stage breast cancer previously treated with chemotherapy and surgery. [cited 2020 Jul 14]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01872975>